

**ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΜΕ ΘΕΜΑ:**

**Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ
ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ
ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ
ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΗΣΗΣ**

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΖΑΜΠΕΛΑΣ Α.

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΕΥΑΓΓΕΛΑΤΟΥ Ε.

ΑΘΗΝΑ 2002



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΘΕΜΑ:

***Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ
ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΗΣΗΣ***

Εκπόνηση διπλωματικής εργασίας: Ευαγγελάτου Ειρήνη

Επιβλέπων καθηγητής:

Ζαμπέλας Αντώνης (Επίκουρος Καθηγητής)

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

Ζαμπέλας Α. (Επίκουρος Καθηγητής)

Ματάλα Α. (Επίκουρος Καθηγήτρια)

Σκοπούλη Φ. (Καθηγήτρια)

Στους γονείς μου, Σταύρο και Ντίνα,
για τα Οράματα και την Προσφορά τους

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος.....	
Ευχαριστίες.....	

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

“Ο Διαβήτης Κύησης... από ιατρική πλευρά”

ΜΕΡΟΣ Α: Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΓΕΝΙΚΑ

- Κλινική εικόνα σακχαρώδη διαβήτη.....14
- Είδη σακχαρώδη διαβήτη.....14

ΜΕΡΟΣ Β: ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

- Παθοφυσιολογία κύησης – Ορμονικοί παράγοντες16

ΜΕΡΟΣ Γ: ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

- Ορισμός.....21
- Επιδημιολογία – Κόστος υγειονομικών υπηρεσιών.....21
- Παράγοντες κινδύνου και Προδιαθεσικοί παράγοντες.....22
- Αιτιολογία και Παθογένεση.....24
- Διαγνωστικές Μέθοδοι.....28
- Επιπλοκές στη μητέρα και το παιδί.....32
- Αναγκαιότητα ελέγχου επιπέδων γλυκόζης αίματος και άλλων παραμέτρων για την παρακολούθηση της εγκυμοσύνης με GDM.....37
- Φαρμακευτική αγωγή.....39

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

“Διατροφική αξιολόγηση διαβητικής εγκύου”

ΜΕΡΟΣ Α: ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ.....42

ΜΕΡΟΣ Β: ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ

- Ανθρωπομετρικά δεδομένα.....43
- Βιοχημικές αναλύσεις.....44
- Κοινωνικοοικονομικές πληροφορίες.....46
- Ιατρικό ιστορικό.....46
- Διαιτητικό ιστορικό46

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

“Διατροφική αντιμετώπιση του Διαβήτη Κυήσεως”

ΜΕΡΟΣ Α: ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΕΓΚΥΟΥ – ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΕΣ ΑΝΑΓΚΕΣ

- Σωματικό βάρος εγκύου.....76
- Ενεργειακές ανάγκες εγκύου.....78

ΜΕΡΟΣ Β: ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΜΑΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

- Μεταβολισμός υδατανθράκων στην εγκυμοσύνη.....82
- Μεταβολισμός λιπιδίων στην εγκυμοσύνη.....93
- Μεταβολισμός πρωτεϊνών στην εγκυμοσύνη.....99

ΜΕΡΟΣ Γ: ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΜΑΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ

- Υδατάνθρακες.....108
- Φυτικές Ίνες.....110
- Πρωτεΐνες.....116
- Λιπίδια.....112
- Έλεγχος επιπέδων γλυκόζης -Αυτοέλεγχος.....114
- Χρήση Ινσουλίνης.....116
- Ανάλογα Ινσουλίνης.....119
- Χρήση υπογλυκαιμικών δισκίων.....122

ΜΕΡΟΣ Δ: ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΜΙΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ

■ ΚΥΡΙΟΤΕΡΑ ΜΕΤΑΛΛΑ, ΙΧΝΟΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΕΣ

ο ΣΙΔΗΡΟΣ (Fe).....	126
ο ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ (Zn).....	129
ο ΑΣΒΕΣΤΙΟ (Ca).....	130
ο ΦΩΣΦΟΡΟΣ (P).....	134
ο ΜΑΓΝΗΣΙΟ (Mg).....	134
ο ΧΑΛΚΟΣ (Cu).....	135
ο ΙΩΔΙΟ (I).....	135
ο ΣΕΛΗΝΙΟ (Se).....	135
ο ΧΡΩΜΙΟ (Cr).....	136
ο ΦΘΟΡΙΟ (F).....	137
ο ΝΑΤΡΙΟ (Na).....	137

■ ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ ΛΙΠΟΔΙΑΛΥΤΕΣ

ο ΒΙΤΑΜΙΝΗ Α (vit. A).....	138
ο ΒΙΤΑΜΙΝΗ D (vit. D).....	141
ο ΒΙΤΑΜΙΝΗ Ε (vit. E).....	143
ο ΒΙΤΑΜΙΝΗ Κ (vit. K).....	143

■ ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ ΥΔΑΤΟΔΙΑΛΥΤΕΣ

ο ΒΙΤΑΜΙΝΗ C (vit. C).....	143
ο ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ (Folate acid).....	144
ο ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β12 (Vit. B12).....	146
ο ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β6 (Vit. B6).....	147
ο ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ Β1, Β2 , Β3 (Vit. Β1, Β2, Β3) και ΠΑΝΤΟΘΕΝΙΚΟ ΟΞΥ.....	147
ο ΒΙΟΤΙΝΗ.....	148

ΜΕΡΟΣ Ε: ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΗΜΕΡΗΣΙΟΥ ΣΕ ΕΓΚΥΟ ΜΕ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΟΜΕΝΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....

150

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

“Ειδικά θέματα στον Διαβήτη Κύησης”

➤ φυσική δραστηριότητα – άσκηση.....	169
➤ Ρίσα-αμυλοφαγία-γλυκιά γεύση.....	171
➤ γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, έμετοι, συχνουρία, κ.α.)....	173
➤ πολλαπλή κύηση.....	174
➤ έφηβη έγκυος.....	176
➤ Χορτοφάγοι.....	176
➤ αλκοόλ – ναρκωτικά – χημικές ουσίες.....	176
➤ κάπνισμα.....	178
➤ καφεΐνη, βότανα.....	179
➤ γλυκαντικές ύλες.....	180

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια της υποχρεωτικής πτυχιακής εργασίας κατά τη διάρκεια του Δ' έτους των σπουδών μου στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών, στο τμήμα Επιστήμης Διατροφής και Διαιτολογίας κατά το Ακαδημαϊκό Έτος 2001-2002, υπό την επίβλεψη του καθηγητή κ. Αντώνη Ζαμπέλα.

Σκοπός αυτής της μελέτης, με τίτλο «**Διατροφή της Εγκύου με Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης**», ήταν να περιγραφούν τα παθοφυσιολογικά γνωρίσματα του Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης, οι μέθοδοι διατροφικής αξιολόγησης καθώς και αγωγής και η ανάλυση των διατροφικών συστάσεων, κάτω από το πρίσμα των πιο πρόσφατων δεδομένων της επιστημονικής βιβλιογραφίας.

Η πτυχιακή μελέτη αποτελείται από τέσσερα επιμέρους κεφάλαια. Αναλυτικότερα:

Το πρώτο κεφάλαιο έχει τίτλο «**Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης: Από ιατρική ματιά....**» και χωρίζεται σε 3 μέρη. Στο α' μέρος αναφέρεται στη γενική κλινική εικόνα του Σακχαρώδη Διαβήτη και στα είδη του. Το β' μέρος αποτελεί μία περίληψη της παθοφυσιολογίας της κύησης και των ορμονικών παραγόντων που παίζουν σημαντικό ρόλο στην ομαλή έκβασή της. Στο γ' μέρος, το κείμενο επικεντρώνεται στο Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης περιλαμβάνοντας επιδημιολογικά στοιχεία, παράγοντες κινδύνου και προδιάθεσης, στοιχεία παθολογίας, διαγνωστικές μεθόδους, επιπλοκές στη μητέρα και το παιδί, αναγκαιότητα τακτικού ελέγχου των επιπέδων της γλυκόζης και φαρμακευτική αγωγή.

Στο δεύτερο κεφάλαιο, με τίτλο «**Διατροφική αξιολόγηση της διαβητικής εγκύου**», γίνεται αναφορά σε όλα τα δεδομένα που πρέπει να συλλέξει η επιστημονική ομάδα, που παρακολουθεί την διαβητική έγκυο, με σκοπό την έγκυρη αξιολόγηση τη διατροφικής κατάστασής της. Συγκεκριμένα, γίνεται λόγος για τα ανθρωπομετρικά δεδομένα, τις βιοχημικές αναλύσεις, τις κοινωνικοοικονομικές πληροφορίες, το ιατρικό και διαιτητικό ιστορικό.

Το τρίτο κεφάλαιο με τίτλο «**Διατροφική αντιμετώπιση της διαβητικής εγκύου**», αποτελεί το ουσιαστικότερο μέρος της πτυχιακής μελέτης και επικεντρώνεται στις διατροφικές συστάσεις για την κάλυψη των θρεπτικών αναγκών της εγκύου με Σακχαρώδη Διαβήτη κύησης. Αρχικά, υπολογίζεται η συνιστώμενη αύξηση του σωματικού βάρους της διαβητικής εγκύου καθώς και οι ενεργειακές ανάγκες της. Κατόπιν, αναλύεται ο μεταβολισμός των μακροθρεπτικών συστατικών (πρωτεΐνες, λίπη, υδατάνθρακες) και οι διατροφικές συστάσεις τους και ακολουθούν οι διατροφικές συστάσεις των μικροθρεπτικών

συστατικών (μέταλλα, ιχνοστοιχεία, ηλεκτρολύτες, βιταμίνες). Στο τέλος του κεφαλαίου, περιλαμβάνεται και ένα πρότυπο διαιτολόγιο μίας ημέρας για έγκυο με ινσουλινοθεραπευόμενο διαβήτη κύησης.

Τέλος, στο τέταρτο κεφάλαιο, όπως αποκαλύπτει και ο τίτλος του **«Ειδικά θέματα στον Διαβήτη Κύησης»**, θίγονται εν συντομία ειδικές περιπτώσεις διατροφικής συμπεριφοράς που μπορεί ο/η διαιτολόγος να βρεθεί αντιμέτωπος. Για παράδειγμα, γίνεται αναφορά στην ναυτία, την αμυλοφαγία, την χορταφαγία, στις πολλαπλές κυήσεις, το κάπνισμα κ.α.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

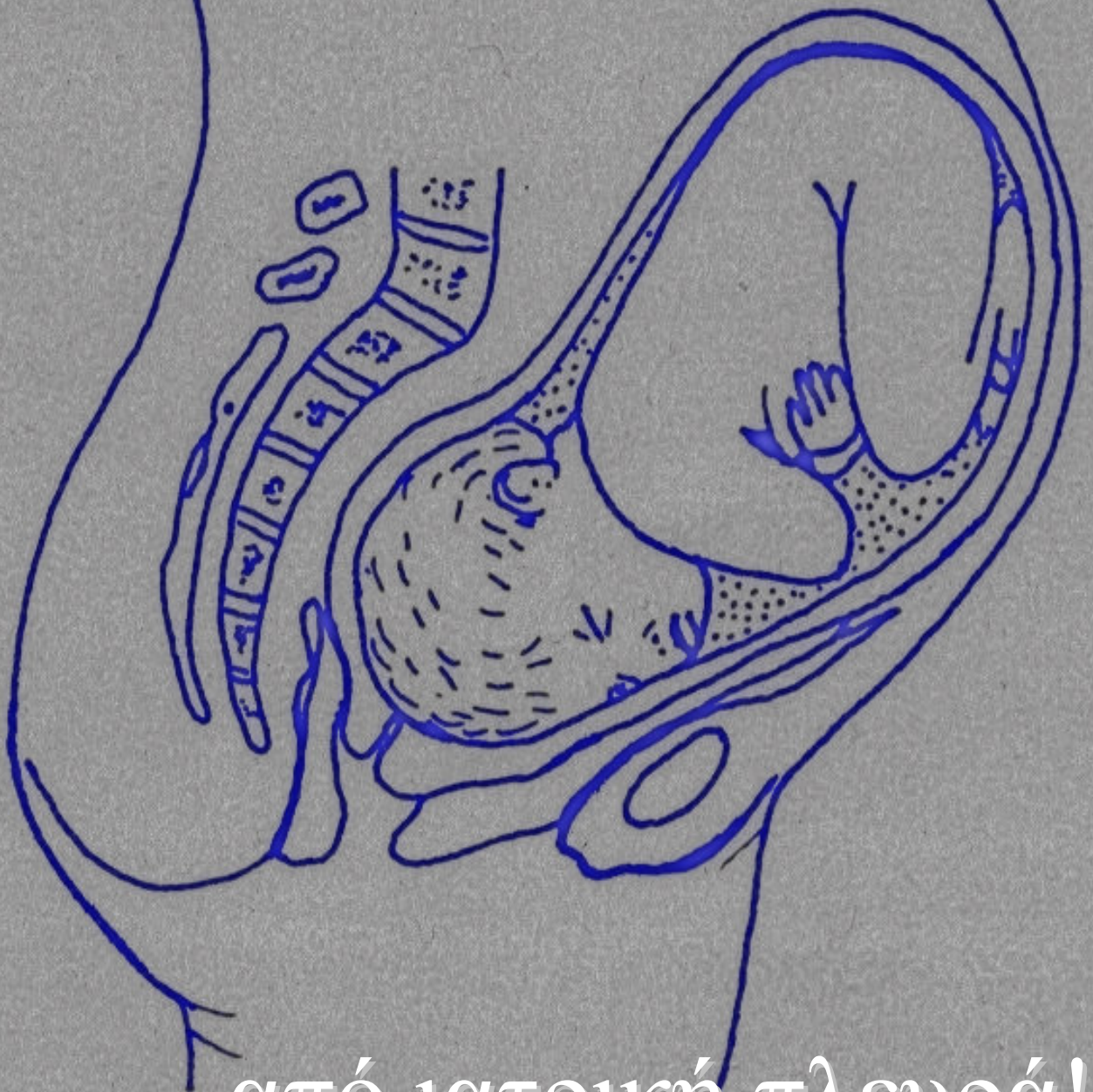
Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον πατέρα μου *Ευαγγελάτο Σταύρο-Ευθύμιο*, για την ηθική, επιστημονική και υλική υποστήριξη που μου προσέφερε κατά τη διεκπεραίωση της πτυχιακής μελέτης, καθώς και τη μητέρα μου *Παραμερίτη-Ευαγγελάτου Κωνσταντίνα*, τόσο για την ψυχολογική συμπαράσταση όσο και για την πολύτιμη βοήθειά της στη στοιχειοθέτηση της επιστημονικής βιβλιογραφίας.

Χρωστάω, επίσης, ένα μεγάλο ευχαριστώ στον Μοράκη Δημήτρη για την πρακτική συμμετοχή του στην εύρεση των πηγών της βιβλιογραφίας, αλλά κυρίως για την συναισθηματική στήριξη του.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή της πτυχιακής μελέτης μου, τον κ. Ζαμπέλα
Αντώνη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

Ο Διαβήτης κύησης...



από ιατρική πλευρά!

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΜΕΡΟΣ Α: Ο Σακχαρώδης Διαβήτης γενικά

▪ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	14
▪ ΕΙΔΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	14

ΜΕΡΟΣ Β: Εγκυμοσύνη

▪ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΥΗΣΗΣ - ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	16
--	----

ΜΕΡΟΣ Γ: Διαβήτης Κύησης

▪ ΟΡΙΣΜΟΣ.....	21
▪ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ – ΚΟΣΤΟΣ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΩΝ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ.....	21
▪ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	22
▪ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ.....	24
▪ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	28
▪ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΤΗ ΜΗΤΕΡΑ ΚΑΙ ΤΟ ΠΑΙΔΙ.....	32
▪ ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΛΛΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΜΕ GDM.....	37
▪ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.....	39

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

Μέρος Α: Ο Σακχαρώδης Διαβήτης γενικά

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ⁽¹⁾

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (Σ.Δ.) αποτελεί μια ετερογενή διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία. Τα διαγνωστικά κριτήρια του Σ.Δ. περιλαμβάνουν, είτε τιμή γλυκόζης ορού κατά τη διάρκεια νηστείας υψηλότερης των 140mg/dl σε δύο τουλάχιστον μετρήσεις είτε παρατεταμένη (≥ 2 ώρες) αύξηση των επιπέδων γλυκόζης (>200 mg/dl) μετά την από του στόματος χορήγηση μιας δόσης 75g γλυκόζης (δοκιμασία ανοχής γλυκόζης).

Σε όλες τις περιπτώσεις η υπεργλυκαιμία οφείλεται σε λειτουργική ανεπάρκεια της ινσουλίνης. Η ανεπαρκής δράση της ινσουλίνης μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, σε μειωμένη ανταπόκριση των ιστών-στόχων στην ινσουλίνη (αντίσταση στην ινσουλίνη) ή σε αύξηση των καταβολικών ορμονών που ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης. Η σχετική συμμετοχή των τριών παραπάνω παραγόντων, όχι μόνο αποτελεί τη βάση για την ταξινόμηση του Σ.Δ. σε υποομάδες, αλλά βοηθά στην ερμηνεία των χαρακτηριστικών κλινικών εκδηλώσεων της καθεμιάς από τις υποομάδες αυτές.

ΕΙΔΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ⁽¹⁾

Περισσότερο από το 90% των περιπτώσεων Σ.Δ. θεωρούνται ως πρωτοπαθείς διαταραχές για τις οποίες υπάρχει γενετική προδιάθεση. Οι περιπτώσεις αυτές ταξινομούνται είτε στον τύπο I (ινσουλινοεξαρτώμενος Σ.Δ. - IDDM) είτε στον τύπο II (μη ινσουλινοεξαρτώμενος Σ.Δ. - NIDDM). Ο Σ.Δ. τύπου I είναι σπανιότερος από τον τύπο II και συνήθως προσβάλλει άτομα κάτω των 30 ετών (νεανικός διαβήτης). Οι δύο τύποι Σ.Δ. διαφέρουν σε αρκετά σημεία, τα οποία συνοψίζονται στο παρακάτω πίνακα.

Στους πρωτοπαθείς ανήκει και ο διαβήτης κύησης, που εμφανίζεται στο 2-3% των εγκύων γυναικών (το ποσοστό μεταβάλλεται ανάλογα με την εθνικότητα της μητέρας) και που μπορεί να επανεμφανιστεί σε επόμενη κύηση, ενώ κατά κανόνα υποχωρεί μετά τον τοκετό. Λόγω των συνεπειών του στο έμβρυο, πρέπει να διαγιγνώσκεται ή να αποκλείεται σε έλεγχο ρουτίνας, που περιλαμβάνει δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά την 24^η εβδομάδα κύησης. Συνήθως εμφανίζεται κατά το δεύτερο ήμισυ της εγκυμοσύνης και φαίνεται ότι επάγεται από τα αυξανόμενα επίπεδα των ορμονών, όπως είναι η χοριακή σωματομαμμοτροπίνη, η προγεστερόνη, η κορτιζόλη και η προλακτίνη, που έχουν ανταγωνιστική δράση, αυτής της ινσουλίνης.

Ο δευτεροπαθής Σ.Δ., που αφορά το λιγότερο από το 5% των περιπτώσεων, είναι αποτέλεσμα διεργασιών που αναστέλλουν την έκκριση της ινσουλίνης λόγω καταστροφής του παγκρεατικού ιστού (π.χ. παγκρεατίτιδα), εκλεκτικής αναστολής της έκκρισης της ινσουλίνης (π.χ. φαρμακευτικός διαβήτης) ή αύξηση των καταβολικών ορμονών (π.χ. σύνδρομο Cushing).

	<u>ΤΥΠΟΥ Ι (IDDM)</u>	<u>ΤΥΠΟΥ ΙΙ (NIDDM)</u>
Ηλικία έναρξης	Συνήθως <30 ετών	Συνήθως >40 ετών
Σωματικό βάρος	Απουσία παχυσαρκίας	Παχυσαρκία στο 80%
Κέτωση	Συχνή	Σπάνια
Γενετικοί παράγοντες Συσχέτιση HLA Μελέτες με μονοζυγωτικά δίδυμα	Ναι Συχνότητα συνύπαρξης 30-50%	Όχι Συχνότητα συνύπαρξης 90-100%
Κυκλοφορούντα αντισώματα έναντι των νησιδιακών κυττάρων	Ναι	Όχι
Σχέση με άλλα αυτοάνοσα φαινόμενα	Περιστασιακά	Όχι
Θεραπεία με ινσουλίνη	Απαραίτητη	Σπάνια
Επιπλοκές	Συχνές	Συχνές
Έκκριση ινσουλίνης	Σοβαρή ανεπάρκεια	Ποικίλλει (από ήπια ανεπάρκεια έως υπερινσουλιναιμία)
Αντίσταση στην ινσουλίνη	Περιστασιακά (μη καλή ρύθμιση ή περίσσεια αντισωμάτων κατά της ινσουλίνης)	Συνήθης (διαταραχή υποδοχέων ή σε επί πεδο μετά τους υποδοχείς)
Συχνότητα	0,2-0,3%	2-4%

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΥΗΣΗΣ ⁽¹⁾ - ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ⁽²⁾

Για την επιτυχή ολοκλήρωση μιας κύησης, προϋπόθεση είναι ένας μεγάλος αριθμός μεταβολών στα αναπαραγωγικά και στα άλλα όργανα. Η γονιμοποίηση δεν απαιτεί μόνο ωορρηξία, αλλά και μεταφορά βιώσιμου σπέρματος στις σάλπιγγες. Δια των σαλπίγγων το γονιμοποιημένο ωάριο φέρεται στο εσωτερικό της μήτρας όπου και εγκαθίσταται. Εφόσον το έμβρυο εμφυτευθεί κατάλληλα στο τοίχωμα της μήτρας, θα σχηματισθεί ο πλακούντας, ο οποίος υποστηρίζει την ανάπτυξη του εμβρύου. Εάν δεν γίνει γονιμοποίηση ή κατάλληλη εμφύτευση, το ενδομήτριο αποπίπτει, για να δημιουργηθεί εκ νέου κατά τον επόμενο μηνιαίο κύκλο, σαν απάντηση στα οιστρογόνα.

Ο πλακούντας αποτελείται από τρία κύρια στρώματα: την κυτταροτροφοβλάστη, την συγκυτιοτροφοβλάστη και το βασικό φθαρτό. Κύρια λειτουργία του είναι η στενή επικοινωνία μεταξύ μητρικής και εμβρυικής κυκλοφορίας και επομένως, η ανταλλαγή θρεπτικών συστατικών, οξυγόνου και άλλων ουσιών. Στη διάρκεια των πρώτων μηνών της ανάπτυξης του πλακούντα η διαπερατότητα του είναι σχετικά μικρή, γιατί το πάχος των υμένων των λαχνών δεν έχει γίνει ακόμα πολύ λεπτό. Ωστόσο, καθώς η ηλικία του πλακούντα αυξάνει, η διαπερατότητά του αυξάνει και αυτή προοδευτικά. Διαμέσου του πλακούντα διαχέονται το οξυγόνο, το διοξείδιο του άνθρακα, η γλυκόζη, λιπαρά οξέα και ιόντα. Ταυτόχρονα, έχουμε ενεργητική απορρόφηση αμινοξέων, ασβεστίου και ανόργανων φωσφορικών, ενώ απεκκρίνονται η ουρία, το ουρικό οξύ, η κρεατινίνη και άλλα απεκκριτικά προϊόντα. Επιπλέον, ο πλακούντας παράγει σε μεγάλες ποσότητες ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη, οιστρογόνα, προγεστερόνη και ανθρώπινη σωματομαστοτροπίνη.

Η εγκυμοσύνη μπορεί να χαρακτηριστεί ως μία “μάχη” μεταξύ των καταβολικών ορμονών και της αναβολικής δράσης της ινσουλίνης. Βασικός σκοπός είναι η εξασφάλιση επαρκών ποσοτήτων από όλα τα θρεπτικά συστατικά για την ομαλή ανάπτυξη του εμβρύου. Οι καταβολικές ορμόνες προκαλούν υπέρμετρη συγκέντρωση θρεπτικών συστατικών στη κυκλοφορία της μητέρας με αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία, την υπερλιπιδαιμία, την δημιουργία μεγάλου αριθμού κετονών και την παραγωγή γαλακτικού οξέος. Η ινσουλίνη, από την άλλη μεριά, προσπαθεί να παράγει και να αποθηκεύει πρωτεΐνη, λίπος και γλυκογόνο. Ανάλογα με το συσχετισμό αυτών των δύο δυνάμεων έχουμε υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία ή ευγλυκαιμία (3).

Οι ορμόνες που παίζουν σημαντικό ρόλο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι οι εξής:

Προγεστερόνη και Οιστρογόνα: Στην αρχή της εγκυμοσύνης, το ωχρό σωματίο αρχίζει τη παραγωγή της 17-OH-προγεστερόνης, η οποία και ενισχύεται από την ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη τις πρώτες 12 εβδομάδες κύησης. Η 17-OH-προγεστερόνη έχει, όμως, μικρή επίδραση στο μεταβολισμό της γλυκόζης προσφέροντας περιορισμένο ποσοστό ενέργειας για τη συνεχή ανάπτυξη του γαμέτη. Γι' αυτό ο οργανισμός αναγκάζεται να παράγει νέες ορμόνες, που προωθούν την παραγωγή γλυκόζης. Η ώριμη ωοθήκη είναι ικανή να παράγει στεροειδή κατευθείαν από το οξικό οξύ. Εκτός από τις μέτριες ποσότητες προγεστερόνης, τις οποίες εκκρίνει το ωχρό σωματίο στην αρχή της κύησης, τεράστιες ποσότητές της εκκρίνονται και από τον πλακούντα, οι οποίες προς το τέλος της κύησης φτάνουν στα 0,25 g ημερησίως (3).

Η ορμόνη αυτή προκαλεί ανάπτυξη των κυττάρων του φθαρτού, τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στη θρέψη του εμβρύου κατά τα πρώιμα στάδια της κύησης. Μειώνει τη συσταλτικότητα της κυοφορούσας μήτρας εμποδίζοντας την πρόκληση αυτόματης αποβολής του κυήματος. Συντελεί, επίσης, στην ανάπτυξη του ωαρίου ακόμα και πριν από την εμφύτευσή του, προκαλώντας συγκεκριμένα αύξηση της έκκρισης των ωαγωγών και της μήτρας. Τέλος, βοηθά στη προετοιμασία των μαστών για τη γαλουχία.

Σε αντίθεση με τα οιστρογόνα, η παραγωγή προγεστερόνης από τον πλακούντα είναι ανεξάρτητη από την ποσότητα των πρόδρομων ουσιών διότι χρησιμοποιείται χοληστερόλη που ήδη είναι διαθέσιμη. Ο πλακούντας αρχίζει τη παραγωγή 17-OH-προγεστερόνης μετά την 12^η εβδομάδα κύησης οπότε η υψηλότερη συγκέντρωσή της εντοπίζεται μετά την 32^η εβδομάδα. Για το λόγο αυτό, οι γυναίκες που είχαν αρνητικό το test της αντοχής στη γλυκόζη την 26^η εβδομάδα κύησης, μπορεί την 32^η να εμφανίσουν θετικό το test λόγω της διαβητογόνου δράσης της προγεστερόνης. Η προγεστερόνη έχει άμεση επίδραση στο μεταβολισμό της γλυκόζης (3).

Η παραγωγή οιστρογόνων από τον πλακούντα γίνεται, όπως προαναφέρθηκε, μέσω πρόδρομων ουσιών, που προέρχονται από τη μητέρα ή το έμβρυο, με αρωματισμό των ανδρογόνων. Η παρουσία τους γίνεται αισθητή εντός 35 ημερών από τη σύλληψη και έχουν ασθενή αντι-ινσουλινική δράση, που την εκφράζουν κυρίως στο ήπαρ μέσω της ενίσχυσης της παραγωγής της γλοβουλίνης που δεσμεύει την κορτιζόλη (cortisol-binding globulin-CBG). Καθώς αυξάνεται η συγκέντρωση της CBG, τα επινεφρίδια παράγουν περισσότερη κορτιζόλη αυξάνοντας τα επίπεδά της στο αίμα. Η υπερκορτιζολαιμία προκαλεί αντοχή στην ινσουλίνη, μειωμένη κάθαρση της γλυκόζης και τελικά μεγαλύτερο ποσό γλυκόζης διαθέσιμο για το έμβρυο (3).

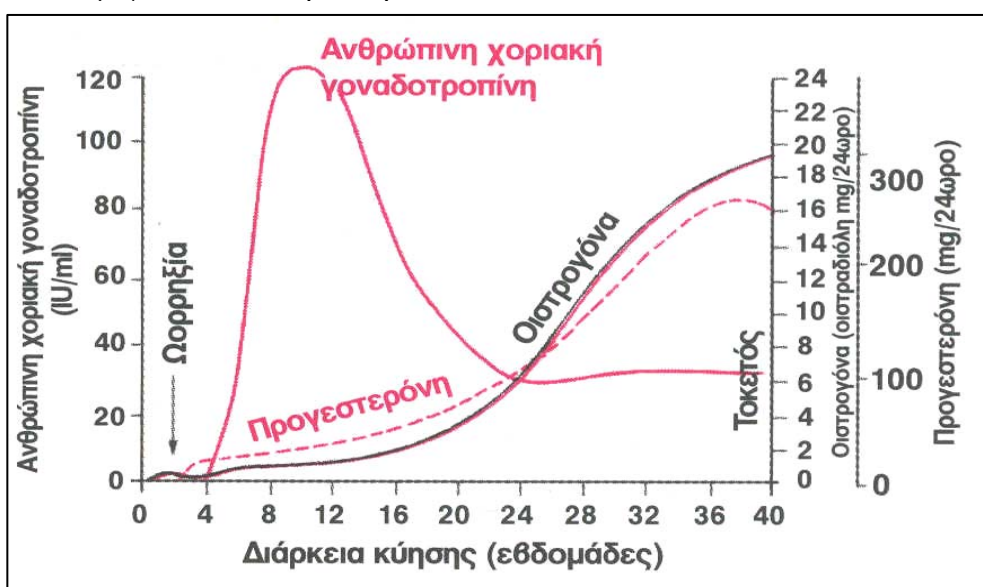
Στη διάρκεια της κύησης, οι μεγάλες ποσότητες οιστρογόνων προκαλούν α) αύξηση του μεγέθους της μήτρας, β) αύξηση του μεγέθους των μαστών και του αδενικού ιστού τους, γ) αύξηση του μεγέθους των έξω γεννητικών οργάνων της γυναίκας, δ) χάλαση των πυελικών συνδέσμων με αποτέλεσμα οι ιερολαγόνιες αρθρώσεις και η ηβική σύμφυση να αποκτούν ελαστικότητα και ε) επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου.

Ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη: Η ορμόνη αυτή είναι γλυκοπρωτεΐνη μοριακού βάρους 39000, με μοριακή δομή και δράση που μοιάζουν πάρα πολύ με της ωχρινότροπου ορμόνης (LH) της υπόφυσης.

Μπορεί να ανιχνευτεί 8 ημέρες μετά τη γονιμοποίηση, δηλαδή ακριβώς όταν το ωάριο πρωτοεμφυτευθεί στο ενδομήτριο. Στη συνέχεια ο ρυθμός έκκρισης αυξάνει γρήγορα και φτάνει στην ακμή του 8 εβδομάδες περίπου μετά την ωορρηξία για να ελαττωθεί στη συνέχεια σε σχετικά χαμηλά επίπεδα κατά τη 16^η ως 20^η εβδομάδα από την ωορρηξία.

Η σημαντικότερη επίδρασή της συνίσταται στη πρόληψη της φυσιολογικής υποστροφής του ωχρού σωματίου που παρατηρείται στο τέλος του γενετήσιου κύκλου, το οποίο, αντίθετα, επηρεάζεται από αυτήν και εκκρίνει σε μεγαλύτερες ποσότητες προγεστερόνη και οιστρογόνα. Η περίσσεια των ορμονών αυτών προκαλεί συνέχιση της αύξησης του ενδομητρίου και την εναποθήκευση σε αυτό μεγάλων ποσοτήτων θρεπτικών ουσιών.

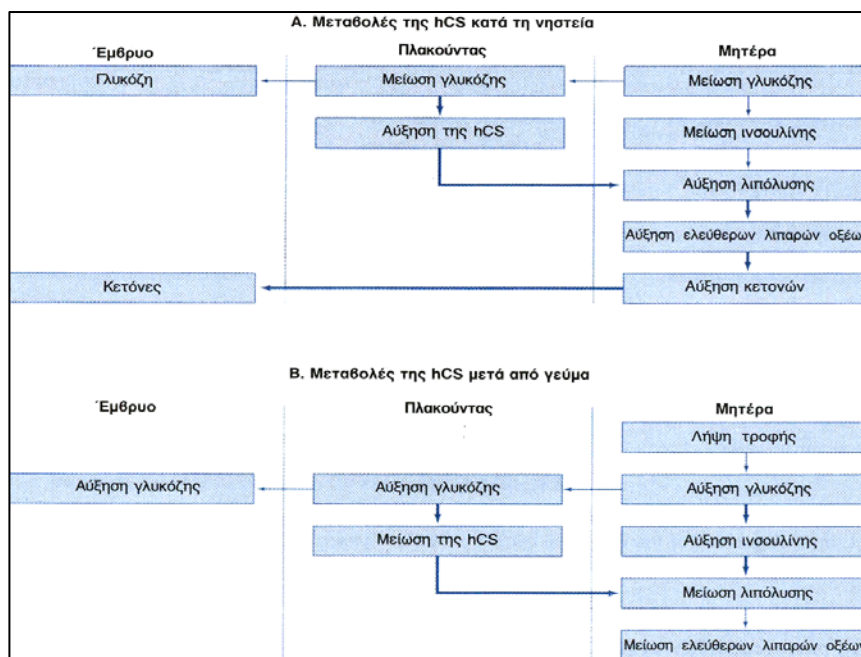
Εικ.1. Ρυθμός έκκρισης των ορμονών κατά τη διάρκεια της κύησης



Ανθρώπινη χοριακή σωματομαστοτροπίνη (hCS) και Προλακτίνη: Η προλακτίνη και η hCS έχουν παρόμοια βιοχημική δομή. Τα οιστρογόνα φαίνεται πως σηματοδοτούν την έναρξη παραγωγής προλακτίνης διότι τα επίπεδά της αρχίζουν να ανεβαίνουν λίγες μέρες μετά την άνοδο των τιμών των οιστρογόνων. Ο ρόλος της προλακτίνης είναι να προετοιμάσει τον οργανισμό της μητέρας, το 3^ο τρίμηνο, για το θηλασμό. Νωρίτερα, βοηθάει στην αύξηση του μεγέθους της μήτρας, στη θρέψη του ωχρού σωματίου μαζί με την hCS και στην επικοινωνία των β παγκρεατικών κυττάρων μεταξύ τους. Κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν πως η προλακτίνη προωθεί την υπερτροφία των β κυττάρων τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου στην αρχή της εγκυμοσύνης (3).

Η hCS ανακαλύφθηκε τελευταία και η δράση της μοιάζει με αυτής της αυξητικής ορμόνης. Βοηθά στην ανάπτυξη του ωχρού σωματίου γι'αυτό τα επίπεδά της ανεβαίνουν από την αρχή της κύησης. Η έκκριση αρχίζει γύρω στην 5^η εβδομάδα κύησης και αυξάνεται προοδευτικά καθ' όλη την υπόλοιπη διάρκειά της.

Ασκεί διάφορες σημαντικές επιδράσεις όπως μερική ανάπτυξη των μαστών και ασθενή δράση αυξητικής ορμόνης (εναπόθεση πρωτεΐνης στους ιστούς). Η δράση της είναι αντίθετη από αυτή της ινσουλίνης και φαίνεται ότι προστατεύει το έμβρυο από την υπογλυκαιμία. Από μεταβολική άποψη, η εγκυμοσύνη είναι ένας τύπος «εξελισσόμενου λιμού» που χαρακτηρίζεται από υπογλυκαιμία νηστείας, αφού οι πηγές ενέργειας που παράγονται από τον οργανισμό της μητέρας χρησιμοποιούνται από το έμβρυο. Η hCS παράγεται από τον πλακούντα σαν απάντηση στην υπογλυκαιμία της μητέρας, διεγείρει την λιπόλυση, αυξάνοντας τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων, τελικά και τα επίπεδα γλυκόζης και της κετόνης στο αίμα της μητέρας. Αυτή η «διαβητογόνος» δράση της ορμόνης επιβαρύνει τον οργανισμό της μητέρας συμβάλλοντας στην αυξημένη τάση για εμφάνιση διαβήτη κύησης. Στο διπλανό σχήμα φαίνονται οι μεταβολές της hCS κατά τη νηστεία και μεταγευματικά καθώς και ο τρόπος που επηρεάζουν αυτές οι αλλαγές το σύστημα έμβρυο-πλακούντας-μητέρα.



Λεπτίνη: Τελευταία μελετήθηκε η δράση της λεπτίνης, η οποία παράγεται εκτός από τον λιπώδη ιστό και από τον πλακούντα, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (4). Τα επίπεδά της στο πλάσμα, ανά μονάδα λιπώδους μάζας, φτάνουν τη μέγιστη συγκέντρωση την 36^η εβδομάδα κύησης. Η λεπτίνη σχετίζεται θετικά με το βάρος, το BMI, το ποσοστό και τη ποσότητα της λιπώδους μάζας γι' αυτό και οι γυναίκες που απέκτησαν περισσότερο βάρος απ' όσο θα έπρεπε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και/ή απέτυχαν να χάσουν το παραπανίσιο βάρος μετά τον τοκετό, είχαν τα πιο υψηλά επίπεδα της ορμόνης. Τα δεδομένα αυτά στηρίζουν το λιποστατικό ρόλο της ορμόνης σε ένα σύστημα ρύθμισης της λιπώδους μάζας, το οποίο λειτουργεί προβληματικά στα παχύσαρκα άτομα. Τα υψηλά επίπεδα πλάσματος της λεπτίνης θεωρείται ότι οφείλονται στη μειωμένη ευαισθησία της και όχι στην ανεπάρκειά της (5). Οι τιμές της στο πλάσμα σχετίζονται θετικά με αυτές της ινσουλίνης αλλά επηρεάζονται και από τη κορτιζόλη και τα οιστρογόνα (4). Η ευαισθησία της λεπτίνης μπορεί να επηρεάζει τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γεννητικού συστήματος με αποτέλεσμα να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη γονιμότητα και την εμμηνορυσιακή λειτουργία. Κύρια, πάντως, περιοχή δράσης της ορμόνης είναι ο υποθάλαμος. Για τη σημασία της ορμόνης αυτής, όμως, στην εγκυμοσύνη απαιτείται περαιτέρω έρευνα (6).

Ένας σημαντικός αριθμός φυσιολογικών μεταβολών παρατηρούνται και σε άλλα οργανικά συστήματα της μητέρας εκτός από το αναπαραγωγικό. Παραδείγματα είναι η αύξηση του όγκου του αίματος κατά τουλάχιστον 40% στο μέσο του τρίτου τριμήνου της κύησης, η αύξηση του ολικού ύδατος του οργανισμού κατά 6-8 lt, η αύξηση της καρδιακής παροχής, η αύξηση του κατά λεπτό αερισμού κατά 50%, η αύξηση της νεφρικής αιματικής ροής και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης κατά 40%. Οι περισσότερες από τις παραπάνω μεταβολές οφείλονται στις επιδράσεις των στεροειδών.

ΟΡΙΣΜΟΣ^(7,8,9,10,11)

Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης (Gestational Diabetes Mellitus, GDM) ονομάζεται η ποικίλου βαθμού παθολογική ανοχή των υδατανθράκων που εμφανίζεται για πρώτη φορά κατά το δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης. Η διάγνωση αυτή είναι ανεξάρτητη από τη χρήση ινσουλίνης ή την παραμονή της κατάστασης και μετά το πέρας της εγκυμοσύνης. Μπορεί να περιλαμβάνει και γυναίκες με Σ.Δ. τύπου I ή τύπου II, που διαγιγνώσκεται για πρώτη φορά στην εγκυμοσύνη. Ο GDM έχει διαγνωσθεί εδώ και πολλές δεκαετίες, όμως η σημασία του καθώς και τα κριτήρια εύρεσης και διάγνωσης παραμένουν αντικρουόμενα. Το ίδιο αντικρουόμενες είναι και οι στρατηγικές διαχείρισης, παρακολούθησης και θεραπείας της νόσου.

Η πρώτη αναφορά στο GDM έγινε το 1924 από τον Heinrich Gottlieb Bennewitz, έναν φοιτητή Ιατρικής στο Βερολίνο, ο οποίος περιέγραψε τα συμπτώματα και κατέγραψε πως “εμφανίζεται με την εγκυμοσύνη, διαρκεί όσο η εγκυμοσύνη και τελειώνει σύντομα μετά την εγκυμοσύνη”.

Τα συμπτώματα του GDM είναι ίδια με αυτά του Σ.Δ., δηλαδή πολυδιψία, πολουρία, νυκτουρία, επιρρέπεια σε κολπικές μολύνσεις και αποτυχία απόκτησης του αναμενόμενου βάρους (12).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ^(7,8) – ΚΟΣΤΟΣ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΩΝ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ^(13,14)

Αντίσταση στην ινσουλίνη εμφανίζεται ως κάποιο βαθμό σε όλες τις εγκυμοσύνες αλλά κάποιες είναι ανίκανες να την αντισταθμίσουν με αποτέλεσμα να εμφανίζουν GDM.

Ο GDM εμφανίζεται σε ποσοστό έως και 14% στον πληθυσμό των εγκύων γυναικών, ποσοστό που εκφράζεται σε 135.000 περιπτώσεις το χρόνο στις ΗΠΑ. Το ποσοστό κυμαίνεται μεταξύ 0,15% και 14% ανάλογα με γεωγραφικές, εθνικές και φυλετικές διαφορές. Η μεγάλη αυτή διακύμανση αποδίδεται, επίσης, σε διαφορές που αφορούν την μεθοδολογία ελέγχου και τα διαγνωστικά κριτήρια. Αντίστοιχα δημοσιοποιημένα δεδομένα δεν υπάρχουν για την Ελλάδα αλλά υπολογίζεται ότι το ποσοστό είναι μικρότερο.

Εξαιτίας του αυξανόμενου κόστους των υγειονομικών υπηρεσιών και ταυτόχρονα της μείωσης των οικονομικών κρατικών παροχών, έπρεπε να δοθεί προσοχή στην αναλογία κόστους-οφέλους στις παρεχόμενες υπηρεσίες σε γυναίκες με GDM. Στα έξοδα περιλαμβάνονται τα διαγνωστικά test και οι άλλες εργαστηριακές εξετάσεις, οι επισκέψεις στον γιατρό, οι παροχές υπηρεσιών κατά τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, ο τοκετός και η φροντίδα του νεογνού. Στις ΗΠΑ, το 1998, το μέσο κόστος θεραπείας με δίαιτα του GDM ήταν 850\$ και για ινσουλινοεξαρτώμενο GDM 1630\$, εάν η έγκυος βρισκόταν εκτός νοσοκομείου. Εντός νοσοκομείου, το κόστος έφτανε για GDM θεραπευόμενο με δίαιτα ή με ινσουλίνη, τα 5792\$ και 6462\$, αντίστοιχα. Στην επισκληρίδιο αναισθησία, στο φυσιολογικό τοκετό, τα έξοδα αγγίζουν τα 4050\$, ενώ στη καισαρική τομή τα

5932\$. Η περιποίηση του νεογνού υπολογίζεται στα 9130\$ για 4 ημέρες. Κάποιοι άλλοι υπολογισμοί κόστους φαίνονται στον παρακάτω πίνακα (15):

ΠΙΝΑΚΑΣ: Σύγκριση κόστους θεραπείας και προληπτικού ελέγχου των περιπτώσεων GDM		
ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΕΡΕΥΝΕΣ	ΚΟΣΤΟΣ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ(\$)	ΚΟΣΤΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (\$)
Swinker	10	173
Lavin	4.75	328.96
Marquette et al	2.45	191.27
Coustan et al	2.45	250
Neilson et al	17.75	722.31

Πρακτικά, είναι δύσκολο να υπολογίσουμε με ακρίβεια το πραγματικό λόγο κόστους-κέρδους διότι πρέπει να γνωρίζουμε για κάθε μητέρα και για κάθε περιοχή το κόστος των μέσων διάγνωσης και θεραπείας του GDM, να ξέρουμε όλες τις επιπλοκές της μητέρας και του παιδιού και τα αναλυτικά έξοδα της θεραπείας σε κάθε επίπεδο της ασθένειας.

Οι επιστήμονες θεώρησαν οικονομικά ασύμφορη την πραγματοποίηση διαγνωστικών test στις ομάδες χαμηλού κινδύνου (κάτω των 25 ετών, όχι Ισπανικής καταγωγής, όχι συγγενή πρώτου βαθμού με σακχαρώδη διαβήτη, κτλ) γι' αυτό και στο Fourth International Workshop on Gestational Diabetes προτάθηκε ο αποκλεισμός των γυναικών χαμηλού κινδύνου για GDM από το screening test. Η πολιτική όμως αυτή αποκλείει τη διάγνωση 10% των γυναικών με GDM, γεγονός που θέτει υπό αμφισβήτηση την παραπάνω πρόταση.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

(7,8,9,12,16,17,18,19,20,21)

Οι γυναίκες που έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν GDM έχουν τα εξής χαρακτηριστικά:

- είναι ηλικίας πάνω από 25 ετών (και κυρίως πάνω από 35 ετών)
- είναι παχύσαρκες πριν από την εγκυμοσύνη (> 120% του ιδανικού βάρους) ή αντίθετα λιποβαρείς (< 50 Kgr)
- πήραν 5 - 9,9 kgr από την αρχή της ενήλικης ζωής έως την αρχή της εγκυμοσύνης
- έχουν ιστορικό με ανώμαλο μεταβολισμό γλυκόζης
- στο παρελθόν είχαν κακή μαιευτική έκβαση (αυτόματη αποβολή, θνησιγενές κύημα)

- είχαν νεογέννητο με υπέρμετρο βάρος (μακροσωμία) σε προηγούμενη κύηση ή/και πραγματοποίηση καισαρικής τομής
- έχουν μεγάλο αριθμό τοκετών (>5)
- εμφανίζουν γλυκοζουρία
- έχουν τουλάχιστον ένα συγγενή πρώτου βαθμού με σακχαρώδη διαβήτη ή η μητέρα τους είχε GDM
- είναι μέλη φυλετικών ομάδων με υψηλή προδιάθεση εμφάνισης διαβήτη (N.A. Ασία, N. Αμερική, Αφρική, Ισπανία, νησιά Ατλαντικού, αυτόχθονες φυλές Αυστραλίας)
- κάπνιζαν πριν την εγκυμοσύνη
- μη φυσική δραστηριότητα πριν την εγκυμοσύνη (πολύ μικρή συσχέτιση έως και καθόλου)

☑ Το 1998 δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Diabetologia μία έρευνα των E. Anastasiou et al από το νοσοκομείο Αλεξάνδρα (27) για 2772 Ελληνίδες εκ των οποίων οι 685 βρέθηκαν ότι έπασχαν από GDM.

Στην έρευνα αυτή βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του χαμηλού ύψους των ενήλικων γυναικών και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Δηλαδή, το χαμηλό ύψος, ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος, σχετίζεται με την ανοχή της γλυκόζης και κατ' επέκταση με τον GDM! Το ύψος καθορίζεται τόσο από γενετικούς και ορμονικούς παράγοντες όσο και από οικονομικοκοινωνικούς παράγοντες. Για παράδειγμα, στην Ελλάδα πριν το 1960 οι γυναίκες είχαν χαμηλότερο ύψος σε σχέση με τα σημερινά δεδομένα εξαιτίας των κακουχιών του δευτέρου παγκοσμίου πολέμου. Παρόλα αυτά η συσχέτιση ύψους - ανοχής γλυκόζης δεν επηρεάστηκε. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν είναι γνωστός.

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η διαλογή των γυναικών υψηλού κινδύνου για GDM δεν μπορεί να στηριχθεί μόνο από τους παραπάνω παράγοντες αλλά και από το ειδικό διαγνωστικό test της ανοχής της γλυκόζης (OGTT) (23).

ΠΙΝΑΚΑΣ: Μέσο σωματικό ύψος μεταξύ υγιών και GDM-γυναικών			
Σωμ. βάρος (Kgr)	40-59.9	60-74.9	>75
Ύψος υγιών εγκύων (cm)	158.5±5.4	162.2±5.9	163.4±6.6
Ύψος GDM-γυναικών (cm)	155.2±0.71	159.5±6.2	160.3±5.9
P-value	<0.001	<0.001	<0.001

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Παρά τις πολυπληθείς έρευνες για την παθογένεση του GDM, δεν έχει βρεθεί ακόμα το πραγματικό αίτιο εμφάνισής του (5).

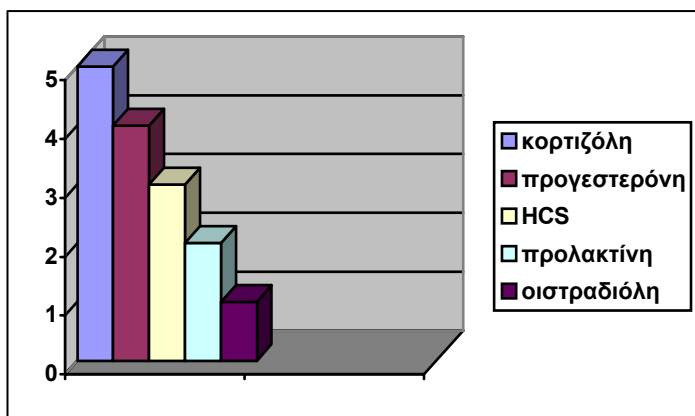
Καταρχάς, οι παρόμοιες συχνότητες των αντιγόνων HLA-DR2, DR3 και DR4 τόσο στις υγιείς εγκύους όσο και στις εγκύους με GDM και η έλλειψη ενοχοποιητικών στοιχείων για αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων στη GDM εγκυμοσύνη, αποκλείουν την πιθανότητα ο GDM να είναι αυτοάνοση ασθένεια (5).

Η φυσιολογική εγκυμοσύνη χαρακτηρίζεται από υπερινσουλιναιμία και μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η ανεπάρκεια όμως του οργάνου-στόχου να ανταποκριθεί στις φυσιολογικές αλλαγές της εγκυμοσύνης δεν είναι από μόνη της η αιτία ανάπτυξης GDM. Ένα υγιές β-κύτταρο έχει την ικανότητα να αντεπεξέλθει και να εκκρίνει επαρκείς ποσότητες ινσουλίνης ώστε να αντισταθμίσει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η μειωμένη όμως έκκριση από τα β-κύτταρα σε συνδυασμό με την αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγούν στον GDM (24). Η ήπια μητρική υπεργλυκαιμία μπορεί να αποδοθεί απλώς στη μεγάλη ηλικία της μητέρας και στο υψηλό BMI της πριν την εγκυμοσύνη, ενώ ο GDM συμπεριλαμβάνει και την ελαττωμένη λειτουργία των β παγκρεατικών κυττάρων που οφείλεται στην εθνικότητα της γυναίκας (25).

Τα επίπεδα πλάσματος νηστείας της ινσουλίνης αυξάνουν σταδιακά κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης φτάνοντας το τελευταίο τρίμηνο σε διπλάσια τιμή των φυσιολογικών επιπέδων εκτός κύησης. Οι γυναίκες με GDM έχουν συγκρίσιμα ή ανώτερα επίπεδα ινσουλίνης σε σχέση με τις φυσιολογικές εγκύους, με τα υψηλότερα επίπεδα να παρατηρούνται στις παχύσαρκες GDM γυναίκες. Όμως, η σχετική αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης είναι σημαντικά μικρότερη στις γυναίκες με GDM ακόμα και από την αρχή της εγκυμοσύνης. Τα επίπεδα της προϊνσουλίνης ή των πρόδρομων ενώσεων της αυξάνονται, επίσης, τόσο στις φυσιολογικές εγκύους όσο και στις γυναίκες που πάσχουν από GDM. Επιπλέον, η υπερβολική έκκριση προϊνσουλίνης στο πρώτο μισό της εγκυμοσύνης αποτελεί δείκτη σημαντικής χειροτέρευσης της ανοχής στη γλυκόζη καθώς και ανάγκης χρήσης ινσουλίνης στο δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης. Ενώ τα επίπεδα της κυκλοφορούσας προϊνσουλίνης επανέρχονται στις φυσιολογικές τιμές στις φυσιολογικές γυναίκες, δεν συμβαίνει το ίδιο στις γυναίκες με GDM. Σ' αυτές η συγκέντρωση της προϊνσουλίνης καθώς και ο λόγος προϊνσουλίνης/ινσουλίνης δεν επιστρέφουν στις φυσιολογικές τιμές υποδηλώνοντας τον υψηλό κίνδυνο εμφάνισης, μελλοντικά, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Τα φαινόμενα αυτά τόσο στις φυσιολογικές γυναίκες όσο και στις διαβητικές αποδίδονται σε δυσλειτουργία της έκκρισης των β-κυττάρων (5).

Παρόλο που η έκκριση ινσουλίνης είναι σημαντικά αυξημένη τόσο στις φυσιολογικές γυναίκες όσο και στις γυναίκες με GDM, η έκκριση αυτή, που εξαρτάται από την παρουσία γλυκόζης, είναι εντονότερη στις φυσιολογικές εγκύους. Επίσης, στο test ανοχής της γλυκόζης, η υψηλότερη συγκέντρωση πλάσματος της ινσουλίνης εμφανίζεται χρονικά αργότερα στις εγκύους με GDM (5).

Καθώς εξελίσσεται η εγκυμοσύνη, οι αντι-ινσουλινικές («διαβητογόνες») ορμόνες του πλακούντα αυξάνονται. Οι πιο δραστικές διαβητογόνες ορμόνες που αυξάνονται σταδιακά και δρουν ως ανταγωνιστές της ινσουλίνης είναι: τα οιστρογόνα, η προλακτίνη, η προγεστερόνη, η κορτιζόλη και η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη. Όταν και οι 5 ορμόνες φτάσουν στα ανώτερα επίπεδά τους στο αίμα, η γυναίκα που έχει προδιάθεση για ανοχή στη γλυκόζη βρίσκεται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη. Οι 4 από τις 5 ορμόνες βρίσκονται στις υψηλότερες συγκεντρώσεις τους κατά την περίοδο των 24-28 εβδομάδων κύησης και γι' αυτό το λόγο ο GDM εμφανίζεται εκείνη ακριβώς την περίοδο και οι γιατροί πραγματοποιούν το test διάγνωσής του εκείνη την περίοδο. Εάν κάποιες γυναίκες έχουν αρνητικό test την 28^η εβδομάδα, μπορεί να εμφανίσουν GDM την 32^η διότι τότε η 17-OH προγεστερόνη φτάνει στην υψηλότερη συγκέντρωσή της. Τέτοιες γυναίκες έχουν συνήθως ηλικία πάνω από 33 ετών και με βάρος σώματος >130% του ιδανικού (26). Στο σχήμα φαίνονται οι ορμόνες με τη σειρά της διαβητογόνου δραστηριότητάς τους (3).



Δύο είναι οι παράγοντες που αλληλεπιδρούν και επηρεάζουν την παθογένεια του GDM: τα β-κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη η οποία με τη σειρά της καθορίζει πως θα χρησιμοποιηθεί η γλυκόζη από τον οργανισμό και οι ινσουλινοευαίσθητοι ιστοί (μύες, ήπαρ) που διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης (24,27).

Υπάρχει ομοιότητα στην παθογένεια του Σ.Δ. τύπου II και στο GDM (27). Για την ανάπτυξη και των δύο περιπτώσεων πρέπει να συνυπάρχουν δύο ξεχωριστές δυσλειτουργίες. Στην αρχή, τα β-κύτταρα εμφανίζουν εξασθενημένη έκκριση ινσουλίνης όταν διεγείρονται από την γλυκόζη, γεγονός που σηματοδοτεί την αρχή της ανοχής της γλυκόζης στο Σ.Δ. τύπου II. Στη συνέχεια, η νεοσυντεθέμενη ινσουλίνη περιορίζεται, αλλά αυτή η κατάσταση μπορεί εν μέρει να αντιστραφεί μέσω του αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου. Τα φαινόμενα αυτά προκαλούν αποαναισθητοποίηση ή τοξικότητα της γλυκόζης των β-κυττάρων ως αποτέλεσμα της παράδοξης ανασταλτικής επίδρασης, που αποδίδεται στη συσσώρευση του γλυκογόνου εντός των β-κυττάρων λόγω της συνεχόμενης υπεργλυκαιμίας. Η κατάσταση αυτή διορθώνεται με χρήση ινσουλίνης (24).

Οι ινσουλινοευαίσθητοι ιστοί, δηλαδή ο μυς και το ήπαρ, αντιστέκονται στην επίδραση της ινσουλίνης. Χρόνια υπερινσουλιναιμία μειώνει την έκκριση και την δράση της ινσουλίνης. Η υπεργλυκαιμία, με τη σειρά της, εξασθενεί την έκκριση ινσουλίνης ως απάντηση στη συγκέντρωση της γλυκόζης και στην κυτταρική ευαισθησία στην ινσουλίνη (24).

Γενικά, το ήπαρ παράγει 2-2,2 mg γλυκόζης/kgf σωματικού βάρους/min. Ο εγκέφαλος μεταβολίζει το 60% της παραγωγής του ήπατος. Το 20% χρησιμοποιείται από το ήπαρ για να γεμίσει τις αποθήκες γλυκογόνου. Συνεπώς, το μεγαλύτερο ποσοστό χρήσης της γλυκόζης γίνεται στον εγκέφαλο και το ήπαρ η οποία δεν εξαρτάται από τη δράση της ινσουλίνης. Άρα, πρωταρχική αιτία για την υπεργλυκαιμία νηστείας είναι η υπερπαραγωγή από το ήπαρ (24,27).

Στις γυναίκες με GDM και Σ.Δ. τύπου II διαπιστώνεται, όπως προαναφέρθηκε, σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη. Η υπεργλυκαιμία νηστείας προκαλείται κυρίως από αυτή την αντίσταση στο επίπεδο του ήπατος, χαρακτηριζόμενη από υπερπαραγωγή γλυκόζης. Στη μεταγευματική κατάσταση, μειώνεται η πρόσληψη γλυκόζης που εξαρτάται από την ινσουλίνη, με αποτέλεσμα να αυξάνονται κατά πολύ τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Τα επίπεδα αυτά αυξάνονται λόγω της αλληλεπίδρασης της αυξημένης απάντησης της ινσουλίνης και της αντίστασης στην ινσουλίνη στους μύες (24).

Συνοπτικά, ο GDM χαρακτηρίζεται από (5):

- μείωση της ευαισθησίας της ινσουλίνης στο 1/3 κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αλλά και μετά τον τοκετό
- ανώμαλη έκκριση της ινσουλίνης
 - μειωμένη ανταπόκριση της ινσουλίνης στη πρώτη φάση
 - καθυστερημένη επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης ινσουλίνης στο αίμα
 - μειωμένη αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης
 - μειωμένη ανταπόκριση της ινσουλίνης σε μικτά γεύματα
 - υπερέκκριση προινσουλίνης (σε ορισμένες γυναίκες)

Εδώ πρέπει να αναφερθεί και ο ρόλος της ορμόνης λεπτίνης στον GDM. Από τη στιγμή που τόσο στην παχυσαρκία όσο και στην εγκυμοσύνη εμφανίζονται ταυτόχρονα υπερινσουλιναιμία και υπερλεπτιναιμία είναι μία ένδειξη συσχετισμού των δύο ορμονών. Τα επίπεδα της ινσουλίνης και της λεπτίνης μειώνονται κατά τη νηστεία και αυξάνονται κατά τη χορήγηση γεύματος. Βέβαια, η λεπτίνη δεν ακολουθεί τις οξείες μεταβολές των τιμών της ινσουλίνης κατά τη διάρκεια του 24ώρου. Γενικά, παρατηρείται διεγερτική επίδραση της ινσουλίνης στη παραγωγή λεπτίνης (6). Η διαφορά είναι πως στις γυναίκες με GDM, τα επίπεδα της ορμόνης είναι χαμηλότερα σε σχέση με αυτά των φυσιολογικών εγκύων. Πιθανή εξήγηση είναι η εξής: η ινσουλίνη προκαλεί αύξηση της παραγωγής λεπτίνης από τον λιπώδη ιστό, λόγω όμως της μειωμένης αύξησής της στον GDM έχουμε και μειωμένη παραγωγή λεπτίνης, δηλαδή υπολεπτιναιμία, που έχει με τη σειρά της αντίκτυπο στο μεταβολισμό των λιπών της εγκύου (28).

Σύμφωνα με νεότερες μελέτες, όμως, τα παραπάνω ισχύουν για εγκύους με GDM ήπιας μορφής. Σε γυναίκες με σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη τα επίπεδα της λεπτίνης είναι εξίσου υψηλά με αυτά των φυσιολογικών γυναικών (4).

Ένα άλλο σημείο προς διερεύνηση είναι ο ρόλος του TNF-α (cytokine tumour necrosis factor-alpha) στη παθογένεια του GDM, επηρεάζοντας το μεταβολισμό των λιπών και των υδατανθράκων. Παράγεται στο πλακούντα φτάνοντας στα υψηλότερα επίπεδά του το τελευταίο τρίμηνο της κύησης. Πιστεύεται ότι μειώνει την δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης με αποτέλεσμα τη μείωση της λιπόλυσης και αυξημένης αποβολής λιπιδίων από τα λιπώδη κύτταρα. Επιπλέον, ο TNF-α θεωρείται ως ένας από τους κεντρικούς μεσολαβητές στην ανοχή στην ινσουλίνη μέσω της παρεμβολής του στη μετάδοση των μηνυμάτων της ινσουλίνης και της γενετικής έκφρασης της μεταφοράς της. Οι γυναίκες με GDM έχουν ανεβασμένες τιμές TNF-α στο αίμα τους (29).

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Τρεις είναι οι κύριοι λόγοι που καθιστούν αδήριτη ανάγκη τη πραγματοποίηση διαγνωστικού ελέγχου στο πληθυσμό των εγκύων (11):

1. επιτρέπει τον προσδιορισμό μίας ομάδας γυναικών που έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης Σ.Δ. (>50%) στο μέλλον
2. εμποδίζει την εμφάνιση εμβρυϊκής μακροσωμίας και γενικά μειώνει σημαντικά τα ποσοστά περιγεννητικής θνησιμότητας και θνητότητας του εμβρύου
3. μειώνει την θνησιμότητα και θνητότητα της μητέρας

Η διάγνωση γίνεται με μέτρηση των τιμών της γλυκόζης στο πλάσμα ή στον ορό, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η μέθοδος που θα χρησιμοποιηθεί θα πρέπει να έχει ακρίβεια και κατάλληλο ποιοτικό έλεγχο (8) καθώς και ευκολία στη πραγματοποίησή της και χαμηλό κόστος (15). Σκοπός του screening test δεν είναι μόνο η διάγνωση της νόσου αλλά και ο υπολογισμός του ποσοστού του κινδύνου ανάπτυξης αυτής της νόσου σε δεδομένο πληθυσμό (15).

Το 1964 οι Ο' Sullivan και Mahan έθεσαν για πρώτη φορά τα διαγνωστικά κριτήρια για τον GDM. Τα κριτήρια αυτά χρησιμοποιούνται ευρέως έως σήμερα με μικρές παραλλαγές στηριζόμενα στο 3ωρο test ανοχής 100gr γλυκόζης (10). Οι παραλλαγές αυτές περιλαμβάνουν αύξηση των ορίων κατά 14%, διότι χρησιμοποιώντας οι Ο' Sullivan και Mahan τη μέθοδο Somogyi-Nelson μετρούσαν τα συνολικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και όχι τα επίπεδα του πλάσματος ή του ορού που χρησιμοποιούνται σήμερα (11,20,30). Επίσης, οι Carpenter και Coustan, πρότειναν μία άλλη μέθοδο στην οποία αφαιρούσαν πρώτα 5mg/dl από τις τιμές των Ο' Sullivan και Mahan και μετά ανέβαζαν το όριο κατά 14% (30). Οι τιμές που έδωσαν Ο' Sullivan και Mahan καθώς και οι Carpenter και Coustan φαίνονται παρακάτω (31):

Κριτήρια διάγνωσης του GDM από τους Ο' Sullivan – Mahan (a) και Carpenter-Coustan (b).

Ωρα	Μέση τιμή (mg/dl) (a)	Μέση τιμή (mg/dl) (b)
	90	95

1 ^η	165	180
2 ^η	145	155
3 ^η	125	140

Ο Αμερικάνικος Διαιτολογικός Σύλλογος αποδέχθηκε τη τελευταία τροποποίηση και τη χρησιμοποιεί από το 1986. Ταυτόχρονα, χρησιμοποιείται το 2ωρο test ανοχής 75gr γλυκόζης από τον WHO. Το test αυτό, όμως, δεν είναι εξειδικευμένο για τις εγκύους αλλά για τη διάγνωση του Σ.Δ. στο γενικό πληθυσμό. Παρόλ' αυτά είναι απλούστερο και με μεγαλύτερη ευαισθησία (10,32). Και στις 2 μεθόδους, μετρούνται τα επίπεδα της γλυκόζης κάθε 1 ώρα. Στο 2ωρο test, όμως, απαιτούνται 2 μη φυσιολογικές τιμές από τις 3, ενώ στο 3ωρο test απαιτούνται 2 μη φυσιολογικές τιμές από τις 4 (32).

Στη πρώτη επίσκεψη της γυναίκας στο γυναικολόγο θα πρέπει να αξιολογηθεί η επικινδυνότητα εμφάνισης GDM. Εάν η εγκυμονούσα χαρακτηρίζεται από έναν, τουλάχιστον, από τους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου, θα πρέπει να κάνει το test των 75g γλυκόζης άμεσα. Σε περίπτωση που το test βγει αρνητικό επαναλαμβάνεται την 24^η με 28^η εβδομάδα κύησης (9).

Με βάση τις συστάσεις του American College of Obstetricians and Gynecologists, στις γυναίκες υψηλού κινδύνου, η εξέταση μπορεί να γίνει και με τη χορήγηση 50gr γλυκόζης μετρώντας τα επίπεδά της στο αίμα μετά από 1 ώρα (GCT) (8).

Ο πίνακας δείχνει τα συνηθέστερα διαγνωστικά κριτήρια του GDM (7).

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ GDM					
		NDDG	ADA	WHO	ACOG
Χορηγούμενη δόση γλυκόζης (gr)		100	100	75	50
Επίπεδα γλυκόζης νηστείας (mg/dl)		105	95	95	95
Ωρα :	1 ^η	190	180	180	140
	2 ^η	165	155	155	-
	3 ^η	145	140	-	-
(WHO: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, GDM: Διαβήτης Κύησης, ADA: Αμερικάνικος Σύλλογος Διαβήτη, NDDG: Εθνική Ομάδα Διαβήτη των ΗΠΑ)					

Σύμφωνα με τον Αμερικάνικο Διαιτολογικό Σύλλογο (American Diet Association, ADA), εάν τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος σε κατάσταση νηστείας (8-14 ώρες ολονύχτιας νηστείας) ξεπερνούν τα 126mg/dl (7 mmol/l) ή τα 200mg/dl (11.1 mmol/l) μεταγευματικά, τότε γίνεται διάγνωση του GDM εφόσον επιβεβαιωθεί και από την επανάληψη της εξέτασης (9).

Στη περίπτωση απουσίας υπεργλυκαιμίας, πριν την 24^η εβδομάδα κύησης, σε γυναίκες που χαρακτηρίζονται από τους προδιαθεσικούς παράγοντες ακολουθούνται 2 τακτικές (8,9,11):

- Πραγματοποιείται το διαγνωστικό test ανοχής στη γλυκόζη δια του στόματος των 100g (oral glucose tolerance test, OGTT) χωρίς να προηγηθεί έλεγχος της γλυκόζης πλάσματος ή ορού. Αυτή η τακτική είναι αποδοτική σε άτομα ή πληθυσμούς υψηλού κινδύνου.
- Πραγματοποιείται έλεγχος της συγκέντρωσης γλυκόζης πλάσματος ή ορού 1 ώρα μετά τη χορήγηση 50g γλυκόζης (glucose challenge test, GCT) και κατόπιν πραγματοποιείται OGTT εφόσον η εγκυμονούσα ξεπεράσει τα όρια του GCT. Στο δεύτερο test, εάν το αποτέλεσμα είναι >140mg/dl (7.8 mmol/l) τότε το 80% των περιπτώσεων πάσχουν από GDM και εάν το όριο κατέβει στα >130mg/dl το ποσοστό ανεβαίνει στο 90%.

Όποια τακτική και αν χρησιμοποιηθεί, η διάγνωση του GDM βασίζεται στο OGTT των 100gr. Τα διαγνωστικά του κριτήρια αντλήθηκαν, όπως προαναφέρθηκε, από την εργασία των O'Sullivan και Mahan και πρόσφατα τροποποιήθηκαν από τους Carpenter και Coustan (βλ. πίνακα). Εναλλακτικά, η διάγνωση μπορεί να γίνει χρησιμοποιώντας 75gr γλυκόζης και μετρώντας τις συγκεντρώσεις νηστείας τη πρώτη και τη δεύτερη ώρα (βλ. πίνακα) (7,34).

Σε έρευνα του 1999 (35) εκτιμήθηκε πως η παράληψη του 3ωρου test θα είχε σαν αποτέλεσμα την παράβλεψη 13% των περιπτώσεων με GDM. Επίσης, πιστοποιήθηκε η άσκοπη χορήγηση μεγαλύτερων ποσοτήτων γλυκόζης στο test διότι η ευαισθησία και η ειδικότητα μειώνονται σε μεγάλο βαθμό. Τέλος, υποστηρίχθηκε ότι τα ανεβασμένα επίπεδα γλυκόζης της μητέρας μπορούν από μόνα τους να αποτελέσουν απόδειξη ύπαρξης GDM.

Σε άλλη έρευνα του 2000 (36), μελετήθηκε η αναγκαιότητα ύπαρξης ειδικής διαίτας πριν το test με σκοπό την ελαχιστοποίηση των λάθος διαγνώσεων. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο, οι γυναίκες ακολουθούσαν 3ημερη διαίτα με 150gr υδατανθράκων πριν την πραγματοποίηση της εξέτασης. Τελικά, δεν επιβεβαιώθηκε κανένα όφελος από αυτή την τακτική παρά μόνο η καθυστέρηση της πραγματοποίησης του test.

Τις περισσότερες φορές χρησιμοποιούνται παγκοσμίως διάφορες παραλλαγές των κριτηρίων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization) που βασίζονται στο test των 75g γλυκόζης, όπως προαναφέρθηκε. Το ίδιο test χρησιμοποιείται και για τη διάγνωση της μειωμένης ανοχής στη γλυκόζη (Impaired Glucose Tolerance, IGT) καθώς και για το Σ.Δ. σε μη εγκυμονούσες ενήλικες με τη σύσταση ότι η διάγνωση κυητικού IGT θα πρέπει να προειδοποιεί το παθολόγο για την φύση του υψηλού κινδύνου της κύησης και να αντιμετωπίζεται όπως ο GDM. Τα κριτήρια αυτά κάνουν τη διάγνωση του GDM στις χαμηλότερες συγκεντρώσεις της γλυκόζης (7).

Όταν στο 2ωρο test των 75gr, θεωρείται ως όριο για τη γλυκόζη αίματος νηστείας τα 89mg/dl μεγιστοποιείται η ευαισθησία (88%) και η ειδικότητα (78%), προσδιορίζοντας το 22% των γυναικών ως θετικά διαγνωσμένες με GDM. Για τη διερεύνηση της μειωμένης ανοχής στη γλυκόζη, η τιμή των 85mg/dl μεγιστοποιεί την ευαισθησία και την ειδικότητα (68%), προσδιορίζοντας το 35% των γυναικών θετικές στο test. Χαμηλώνοντας το όριο στα 81mg/dl

αυξάνεται η ευαισθησία στο 81% αλλά μειώνεται η ειδικότητα στο 54%, εμφανίζοντας το 54% των γυναικών με GDM (37).

Υπάρχουν και άλλα ακριβή διαγνωστικά test αλλά δε χρησιμοποιούνται εξαιτίας της πολυπλοκότητάς τους (10).

Συγκρίνοντας τα κριτήρια του ADA και του WHO, βλέπουμε πως τα κριτήρια του ADA είναι αυστηρότερα και απαιτούν 3 δείγματα αίματος ενώ τα κριτήρια του WHO απαιτούν 2 δείγματα, είναι απλούστερα και μπορούν να χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις εκτός της εγκυμοσύνης. Επιπλέον, με το προσδιορισμό μεγαλύτερου αριθμού γυναικών με GDM, μέσω των WHO κριτηρίων, προσδιορίζονται περισσότερες δυσμενείς εκβάσεις και έχουμε μεγαλύτερη δυνατότητα πρόληψης, ειδικά της μακροσωμίας. Εντούτοις, τα πιθανά οφέλη που λαμβάνονται μέσω της θεραπείας αυτού του μεγαλύτερου αριθμού περιπτώσεων αντισταθμίζονται από την αυξανόμενη χρήση νέων οικονομικών πόρων (32).

Παλαιότερα τα test γίνονταν σε όλες τις εγκυμονούσες, πλέον όμως, σύμφωνα με τις οδηγίες του ADA, εξαιρούνται οι γυναίκες που βρίσκονται σε χαμηλό κίνδυνο παρουσίασης GDM, δηλαδή αυτές που έχουν τα εξής χαρακτηριστικά (11,38):

- Ηλικία κάτω των 25 ετών
- Όχι ιστορικό με κακή μαιευτική έκβαση
- Μη καταγωγή από εθνότητα με υψηλά ποσοστά Σ.Δ.
- Φυσιολογικό βάρος πριν την εγκυμοσύνη ($BMI < 27 \text{ Kg/m}^2$)
- Όχι οικογενειακό ιστορικό με Σ.Δ.
- Όχι ιστορικό με ανώμαλη αντοχή στη γλυκόζη

Στις γυναίκες αυτές το ποσοστό ανάπτυξης GDM είναι μικρότερο από 2% (7). Παρόλο που αυτή η οδηγία ισχύει σε θεωρητικό επίπεδο, πρακτικά σε όλες τις εγκύους γίνεται το test ανοχής των 50gr της 1 ώρας ώστε να καλυφθούν όλες οι περιπτώσεις λάθους διάγνωσης, σύμφωνα με τον American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (30).

Τέλος, ένα ερώτημα που τίθεται στους επιστήμονες είναι η αναγκαιότητα ύπαρξης διαφορετικών διαγνωστικών κριτηρίων ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή ή τη φυλή (10).

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΤΗ ΜΗΤΕΡΑ ΚΑΙ ΤΟ ΠΑΙΔΙ

Μητέρα

Οι γυναίκες με GDM έχουν μεγαλύτερο ποσοστό κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών σε σχέση με τις υγιείς εγκύους, με αποτέλεσμα την αύξηση τόσο της θνησιμότητας όσο και της θνητότητας (18).

Η υπογλυκαιμία αποτελεί τη συχνότερη επιπλοκή και είναι λογικό να συμβαίνει γιατί επιζητείται αυστηρός έλεγχος για την αποκατάσταση της μεταβολικής διαταραχής, την οποία αυτή καθεαυτή η

εγκυμοσύνη επιδεινώνει. Η συχνότητα και η βαρύτητα, με τις οποίες εμφανίζονται τα υπογλυκαιμικά επεισόδια, αποτελούν δείκτη υπερβολικά εντατικοποιημένης θεραπευτικής αγωγής, η οποία θα πρέπει να χαλαρώσει (16). Η αντίθετη κατάσταση, δηλαδή η παρουσία υπεργλυκαιμίας ($>105 \text{ mg/dl}$) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ενδομήτριου εμβρυϊκού θανάτου καθώς και εμβρυϊκής μακροσωμίας, λόγω εμβρυϊκής υπεργλυκαιμίας και κατ' επέκταση εμβρυϊκής υπερινσουλιναιμίας και γρήγορου ρυθμού ανάπτυξης. Η μητρική υπεργλυκαιμία και οφείλεται στη μη καλή ρύθμιση του GDM (9).

Η διαβητική κετοξέωση, δηλαδή η αυξημένη παραγωγή κετονικών σωμάτων από τη μείωση της δραστηριότητας της ινσουλίνης, είναι επιπλοκή που εμφανίζεται σπάνια, αλλά εάν συμβεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι δυνατόν να προκαλέσει ακόμα και τον θάνατο του κυήματος. Η σπανιότητα της εμφάνισης οφείλεται στην καλή αυτοπαρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης και στην αναπροσαρμογή των δόσεων γλυκόζης.(16)

Ο GDM εμφανίζεται πιο συχνά σε γυναίκες με προϋπάρχουσα χρόνια υπέρταση. Εμφανίζεται, επίσης, θετική συσχέτιση μεταξύ της διαστολικής και συστολικής πίεσης με την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη δυσανοχή στη γλυκόζη (39). Δηλαδή, οι γυναίκες που αναπτύσσουν υπέρταση κατά τη διάρκεια της κύησης είναι και υπερινσουλιναιμικές, με τις εργαστηριακές αναλύσεις να δείχνουν θετική συσχέτιση μεταξύ υπερινσουλιναιμίας το 2^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και ανάπτυξης υπέρτασης ή προεκλαμψίας το 3^ο τρίμηνο. Τόσο τα επίπεδα ινσουλίνης όσο και γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας ήταν ανεβασμένα στις υπερτασικές γυναίκες, υποδηλώνοντας μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη (40). Ο παθοφυσιολογικός ρόλος της ινσουλίνης συνίσταται: α) στην επίδρασή της στο νεφρικό σύστημα κατακράτησης νατρίου, σε παχύσαρκα άτομα, β) στην αύξηση του συμπαθητικού τόνου και γ) στη δράση της ως άμεσος αγγειοδιασταλτικός παράγοντας (40). Τέλος, οι εγκυμονούσες με GDM διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιας υπέρτασης στο μέλλον (39).

Η διαβητική έγκυος, το 3^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, θα πρέπει να βρίσκεται υπό στενή παρακολούθηση εξαιτίας του υψηλού κινδύνου εμφάνισης προεκλαμψίας (11,19). Το 4% των γυναικών παρουσιάζουν απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης με ταυτόχρονη απώλεια πρωτεϊνών από τα ούρα. Η σοβαρότερη μορφή, που εμφανίζεται λίγο πριν τον τοκετό με γενικευμένο αγγειοσπασμό, σπασμούς, έκπτωση νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, βαριά υπέρταση, γενικευμένη τοξίνωση του οργανισμού και κώμα, ονομάζεται εκλαμψία (2).

Η εμφάνιση αυτοαντιγόνων του θυροειδή (thyroid autoantibodies- Thy Ab) και η εκδήλωση υποκλινικού υποθυρεοειδισμού εμφανίζονται συχνότερα στις μητέρες με GDM. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες με GDM έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις των T_3 και T_4 , σε σχέση με τις φυσιολογικές γυναίκες, ενώ ο κίνδυνος να είναι (+)Thy Ab είναι τριπλάσιος εάν έχουν οικογενειακό ιστορικό Σ.Δ. και νόσου του θυροειδή. Οι μεταβολές αυτές αποδίδονται σε μία προσπάθεια του οργανισμού της μητέρας να εξοικονομήσει ενέργεια (41).

Ο κίνδυνος επανεμφάνισης GDM σε επόμενες εγκυμοσύνες φτάνει το 60%-90% εξαρτώμενο από το βάρος της γυναίκας το πρώτο τρίμηνο (7).

Επίσης, μετά την εγκυμοσύνη, το ιστορικό του GDM, η παχυσαρκία καθώς και άλλοι παράγοντες που προωθούν την αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στη μητέρα (7,42).

Παιδί

Η σχέση μεταξύ της μητρικής γλυκαιμίας και της εμβρυϊκής περιγεννητικής θνησιμότητας είναι συνεχής, χωρίς να υπάρχει κάποιο διακριτό όριο κάτω από το οποίο το έμβρυο να διατρέχει χαμηλό κίνδυνο. Η διαπίστωση αυτή πιστοποιήθηκε στο Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project (43), όπου βρέθηκε θετική συσχέτιση της μακροσωμίας, της καισαρικής τομής, του ίκτερου κτλ με τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης της μητέρας, ανεξάρτητα από τις ακριβείς τιμές του OGTT test (43,44).

Μία από τις κυριότερες επιπλοκές του GDM είναι η εμβρυϊκή μακροσωμία (8,11,19,31), που ορίζεται ως η γέννηση του νεογνού με βάρος μεγαλύτερο από το 90ο εκατοστημόριο σε σχέση με την ηλικία κύησης και το φύλλο ή τουλάχιστον 2 SD από το φυσιολογικό μέσο βάρος (7,45). Εμφανίζεται στο 40% των νεογνών, που προέρχονται από γυναίκες με GDM, και οφείλεται στο μεγαλύτερο από το κανονικό βάρος της μητέρας και στη μητρική υπεργλυκαιμία που οδηγεί σε εμβρυϊκή υπερινσουλιναιμία και αυτή με τη σειρά της σε εμβρυϊκή υπερανάπτυξη (18,30,42,45,46), ιδίως κατά την 28^η-32^η εβδομάδα κύησης, εξαιτίας της ικανότητας, πλέον, του εμβρύου να αποθηκεύει τριγλυκερίδια στο λιπώδη ιστό του (44). Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα των IGFs (insulin like growth factors) οδηγούν σε ταχύτατη μίτωση των β παγκρεατικών κυττάρων με αποτέλεσμα τη παραγωγή νέων νησιδίων του Langerhans (48).

Η ινσουλίνη μαζί με τους IGFs δρουν σαν αυξητικές ορμόνες (30,48). Το γεγονός αυτό, όμως, δε σημαίνει πως αν ελέγξουμε μόνο τα επίπεδα γλυκόζης της μητέρας θα αποφευχθεί η μακροσωμία (45). Τα ανεβασμένα επίπεδα αμινοξέων (σερίνης, προλίνης, λυσίνης, θρεονίνης και αργινίνης) και των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα της διαβητικής μητέρας οδηγούν σε αύξηση του βάρους γέννησης, επίσης (30,44,45,46). Τέλος, η συγκέντρωση της ινσουλίνης στο μητρικό αίμα, η συγκέντρωση του αυξητικού παράγοντα IGF-I στον ομφάλιο λώρο, που αντικατροπτίζει την παγκρεατική λειτουργία του εμβρύου, η συγκέντρωση του αυξητικού παράγοντα FGF-2, η συγκέντρωση της λεπτίνης στον ομφάλιο λώρο (49) και η συγκέντρωση της πρωτεΐνης μεταφοράς του IGD-I (IGFBP-I) εμφανίζουν θετική συσχέτιση με το βάρος γέννησης του νεογνού (45). Η μακροσωμία εμφανίζεται σε διπλάσια συχνότητα στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια εξαιτίας γενετικών, πλακουντιακών, μητρικών και εμβρυϊκών παραγόντων (46).

Η μακροσωμία σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο τραυματισμών (παράλυση του Erb, κλειδικό κάταγμα, αύλακες του Apgar, ασφυξία, κ.α.) λόγω του μεγάλου μεγέθους του νεογνού (46). Ο κίνδυνος για

δυστοκία ώμου αυξάνεται κατά 30 φορές όταν το βάρος του εμβρύου είναι μεγαλύτερο από 4,5 Kgr (7,18,19,46). Ενώ στο γενικό πληθυσμό το ποσοστό εμφάνισης της δυστοκίας ώμου κυμαίνεται μεταξύ 0,2-2,8%, στις γυναίκες με GDM φτάνει το 3-9%. Για το λόγο αυτό, συνήθως συστήνεται πρώωρος τοκετός ή καισαρική τομή για έμβρυα μεγαλύτερα από 4 Kgr (18,43,44,45).

Εκτός από την μακροσωμία, εμφανίζεται και εμβρυϊκή οργανομεγαλία στο ήπαρ, στο πάγκρεας, τη καρδιά και τους αδένες των επινεφριδίων ως αποτέλεσμα των υψηλών επιπέδων της ολικής πρωτεΐνης σώματος, του γλυκογόνου και του λίπους (45).

Η προωρότητα και ο ενδομήτριος θάνατος του εμβρύου είναι συχνό φαινόμενο στον μη ελεγχόμενο GDM (21).

Τυπικά, τα φυσιολογικά νεογνά έχουν αιματοκρίτη 55-60% λόγω του υπόξιου ενδομήτριου περιβάλλοντος και της ανάγκης για αυξημένη παροχή οξυγόνου από τα ερυθροκύτταρα. Το 30% των γυναικών με GDM πάσχουν από πολυκυτταραιμία (πολυκυθαιμία), δηλαδή γεννιούνται με αιματοκρίτη πάνω από 65%. Η κατάσταση αυτή δημιουργείται από την εμβρυϊκή υποξία, που προκαλείται με τη σειρά της από την υπερινσουλιναίμία και την αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου, που είναι χαρακτηριστικό των διαβητικών εγκύων με κακό γλυκαιμικό έλεγχο. Άλλη αιτιολογία της εμβρυϊκής υποξίας είναι η στενή δέσμευση του οξυγόνου από την αιμογλουβίνη A_{1c} με αποτέλεσμα να μειώνεται το διαθέσιμο οξυγόνο του αίματος για μεταφορά από τον πλακούντα. Η πολυκυτταραιμία μπορεί να οδηγήσει και στο σύνδρομο της υπερμετρογλοιοτίας και σε θρόμβωση των νεφρικών φλεβών (21,45).

Όταν ο μαιευτήρας αναγκάζεται να πάρει το παιδί νωρίτερα από τη μητέρα, προκειμένου να αποφύγει την υπερβολική αύξηση της μήτρας, υπάρχει φόβος για υπερχολερυθριναιμία (ίκτερος), υποασβεσταιμία και αναπνευστικής δυσλειτουργίας ως αποτέλεσμα της ατελής και ανώριμης ανάπτυξης των οργανικών συστημάτων του βρέφους (7,21,31).

Η υπερχολερυθριναιμία θεωρείται η παθολογική κατάσταση κατά την οποία τα επίπεδα πλάσματος της χολερυθρίνης ξεπερνούν τα 13 mg/dl και εμφανίζεται σε διπλάσιο ποσοστό στις διαβητικές γυναίκες απ' ότι στις φυσιολογικές. Η ακριβής αιτία δεν είναι γνωστή και αντιμετωπίζεται με φωτοθεραπεία ή αφαιματομετάγγιση (45).

Στο 50% των νεογνών διαβητικών γυναικών παρουσιάζεται υποασβεσταιμία, δηλαδή τα επίπεδα του ασβεστίου στο πλάσμα του νεογνού φτάνουν κάτω από 7 mg/dl. Η σοβαρότητα της κατάστασης εξαρτάται από το βαθμό του γλυκαιμικού ελέγχου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επίσης, το μητρικό μαγνήσιο και οι παραθυροειδείς ορμόνες βρίσκονται σε χαμηλά επίπεδα προκαλώντας υπομαγνησιαιμία στο νεογνό. Η παθολογική αυτή κατάσταση οδηγεί με τη σειρά της σε μείωση των παραθυροειδών ορμονών του νεογνού και κατ' επέκταση σε υπασβεσταιμία. Σε αυτή την περίπτωση, το παιδί εμφανίζει συπτώματα άπνοιας, τρέμουλο, κοιλιακή έκταση, κυάνωση και ίσως καρδιακή προσβολή. Αντιμετωπίζεται με παροχή αλάτων ασβεστίου τις 5-7 πρώτες μέρες ζωής του νεογνού (45).

Ο κίνδυνος εμφάνισης ιδιοπαθούς συνδρόμου αναπνευστικής ανεπάρκειας νεογνού (respiratory distress syndrome, RDS) είναι ιδιαίτερα ψηλός σε διαβητικές γυνείκες με κακό γλυκαιμικό έλεγχο. Συπτώματά του αποτελούν η ταχύπνοια, η μείωση του αερισμού των πνευμόνων, η υποξία, κ.α. Η υπερινσουλιναιμία της μητέρας οδηγεί σε επαγωγική ενζυμική δράση της κορτιζόλης των πνευμόνων του εμβρύου με συνέπεια την παρεμπόδιση παραγωγής λεκιθίνης από τα κύτταρα τύπου II. Η έλλειψη λεκιθίνης είναι υπεύθυνη για την απορύθμιση της επιφανειακής τάσης των κυψελίδων των πνευμόνων κατά την εκπνοή και τη δημιουργία του RDS (45).

Τα βρέφη των γυναικών με GDM μόλις γεννηθούν κινδυνεύουν από υπογλυκαιμία, δηλαδή τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα του νεογνού μπορεί να βρεθούν κάτω από 35-40 mg/dl τις πρώτες 12 ώρες ζωής του. Η μητρική υπεργλυκαιμία, που οδηγεί σε αυξημένη μεταφορά γλυκόζης μέσω του πλακούντα και κατ' επέκταση σε υπερέκκριση ινσουλίνης από τα παγκρεατικά β-κύτταρα του εμβρύου, καθώς και η μειωμένη παραγωγή γλυκόζης από το πάγκρεας και η χρήση του γλυκογόνου τις πρώτες ώρες ζωής του νεογνού προδιαθέτουν την εμφάνιση υπογλυκαιμίας. Ο έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης πρέπει να γίνει εντός 30 min και αν διαγνωσθεί υπογλυκαιμία θα πρέπει να αρχίσει αμέσως χορήγηση γλυκόζης στο νεογνό (45).

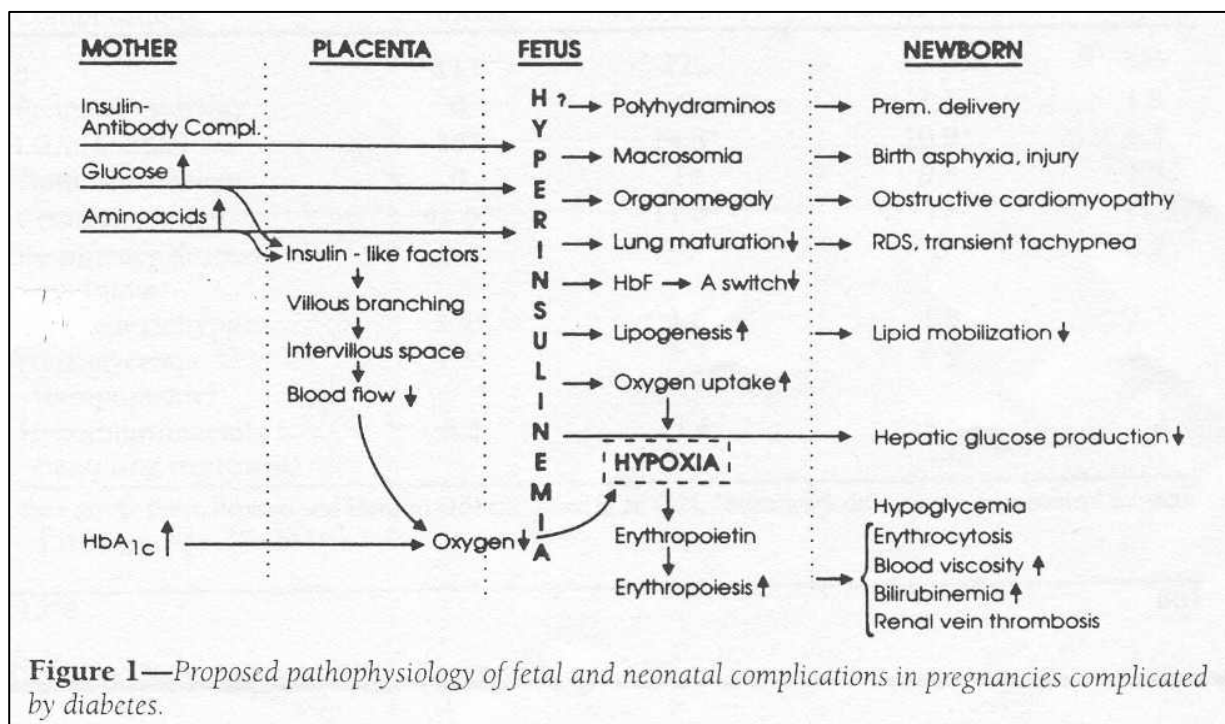
Υπάρχει άμεση συσχέτιση του κινδύνου εμφάνισης νευρολογικών και ψυχοπνευματικών προβλημάτων στα βρέφη με την μητρική υπεργλυκαιμία. Εάν ξεπερνά η γλυκόζη πλάσματος τα 120mg/dl, τότε διπλασιάζεται και ο κίνδυνος διανοητικής καθυστέρησης του νεογνού (42).

Μία άλλη λειτουργική ανωμαλία των νεογνών των διαβητικών μητέρων είναι το υποκινητικό ή βραχύ αριστερό κόλο. Παρουσιάζεται μόνο στα GDM παιδιά ως απόφραξη του γαστρεντερικού σωλήνα με αδυναμία προώθησης του μηκωνίου, διάταση κοιλίας και χολοβαφή εμέσματα. Το σύνδρομο αυτό είναι, όμως, παροδικό (16).

Μελλοντικά, τα παιδιά των γυναικών με GDM παρουσιάζουν προδιάθεση για παχυσαρκία, μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη ή σακχαρώδη διαβήτη σε μικρή ηλικία. Εάν ο πατέρας τους είναι διαβητικός βρίσκονται σε χαμηλότερο επίπεδο κινδύνου για αυτές τις περιπλοκές οι οποίες φαίνεται πως είναι το αποτέλεσμα της επίδρασης του υπεργλυκαιμικού εσωτερικού περιβάλλοντος της μήτρας στη γενετική προδιάθεση στο διαβήτη του εμβρύου (7,31).

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κάποια μελέτη που να αποδεικνύει ότι η πρόληψη και η αυστηρή πειθαρχία ελαχιστοποιούν τις μητρικές ή εμβρυϊκές επιπλοκές.(7)

Στο παρακάτω σχήμα, φαίνονται συνοπτικά οι επιπτώσεις του GDM στο έμβρυο και το νεογνό (50):



ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΛΛΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΜΕ GDM

Ο έλεγχος του μεταβολισμού της μητέρας γίνεται από τον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας που βάζει σε κίνδυνο τη ζωή του εμβρύου. Για το λόγο αυτό, ο καθημερινός αυτοέλεγχος της γλυκόζης αίματος (self-monitoring of blood glucose, SMBG) αποτελεί σημαντικό παράγοντα στη διαχείριση του GDM. Για τις γυναίκες που κάνουν χρήση ινσουλίνης, είναι καλύτερος ο μεταγευματικός έλεγχος από τον προγευματικό (9). Ο κίνδυνος ανάπτυξης μακροσωμίας αυξάνει καθώς ανεβαίνουν τα μεταγευματικά επίπεδα της γλυκόζης του πλάσματος. Εάν συγκρατήσουμε τα επίπεδα της γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας στα 55-65mg/dl ή, για 1 ώρα μετά το γεύμα, μεταξύ 120mg/dl (6.7mmol/L) – 140mg/dl (7.8mmol/L) ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος της μακροσωμίας (7,26). Βέβαια, οι εγκυμονούσες με GDM εξακολουθούν να γεννούν παιδιά μεγάλου βάρους παρά την μέτρια αύξηση της γλυκόζης. Ο ρόλος της χρήσης συστημάτων ελέγχου της γλυκόζης είναι να εντοπίζουμε τις χρονικές στιγμές μεταγευματικής αιχμής της συγκέντρωσης της γλυκόζης, οι οποίες δεν ανιχνεύονται με την εξέταση του fingerstick (7). Για τη σημασία του συνεχή αυτοελέγχου θα αναφερθούμε αναλυτικότερα στο κεφάλαιο της διατροφικής αντιμετώπισης της εγκύου με GDM, στην ενότητα των υδατανθράκων. Είναι σημαντικό, πάντως, να τονιστεί πως δεν επαρκεί μόνο ο έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης της μητέρας για τη καλή έκβαση της εγκυμοσύνης. Η σωστή διατροφική αγωγή και ίσως η χορήγηση ινσουλίνης παίζουν το σημαντικότερο ρόλο στην αντιμετώπιση του GDM (44).

Εκτός από τη δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης υπάρχουν και άλλοι μέθοδοι αξιολόγησης της διαβητικής κατάστασης ενός ατόμου όπως ο προσδιορισμός επιπέδων ινσουλίνης με

ραδιοανοσολογικές τεχνικές, ο προσδιορισμός C-πεπτιδίου καθώς και και φρουκτοζαμίνης. Αυτές οι μετρήσεις όμως δε γίνονται συνήθως στον GDM (16).

Κάποια στιγμή συζητήθηκε η αναγκαιότητα μέτρησης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA_{1c} και των άλλων γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών στο GDM. Η γλυκοζυλίωση είναι μία μη ενζυματική διεργασία που εξαρτάται από τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα και εμφανίζεται στα αμινοτελικά άκρα των αμινοξέων και στις πλάγιες αλυσίδες της λυσίνης. Κατά τη μέτρηση των γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών εμφανίζονται τα εξής προβλήματα: α) οι έγκυες γυναίκες έχουν χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας απ' ότι οι μη έγκυες, β) οι έγκυες γυναίκες έχουν υψηλότερα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης από τις μη εγκύους, γ) εξαιτίας της αυξημένης ερυθροποίησης στην εγκυμοσύνη, τα ερυθροκύτταρα της εγκύου είναι νεότερα και η αιμογλουβίνης τους λιγότερο γλυκοζυλιωμένη απ' ότι των μη εγκύων, δ) κατά τη πραγματοποίηση της εξέτασης, το χρονικό διάστημα της ενδεχόμενης δυσανοχής των υδατανθράκων είναι μικρό. Λόγω των παραπάνω προβλημάτων, η ευαισθησία και η ειδικότητα των μετρήσεων των γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών είναι μικρές, όπως φαίνεται και από τον πίνακα, γι' αυτό και η χρήση τους είναι πλέον περιορισμένη (15).

ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΜΕΝΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΣΤΟΝ GDM			
ΕΡΕΥΝΕΣ	ΠΡΩΤΕΪΝΗ	ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ	ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ
Roberts et al.	Αλβουμίνη	85	95
Nastrat et al.	Αλβουμίνη	50	-
Shah et al.	Αιμογλουβίνη	22	90
Artal et al.	Αιμογλουβίνη	73	34
Cousins et al.	Αιμογλουβίνη	80	57
Huges et al.	Αλβουμίνη	79	77

Η μέτρηση της γλυκόζης ούρων δεν είναι χρήσιμη στον GDM. Μόνο οι κετόνες των ούρων μπορούν να χρησιμεύσουν στην εύρεση ανεπαρκούς πρόσληψης θερμίδων ή υδατανθράκων σε γυναίκες που ακολουθούν υποθερμιδικές δίαιτες (9).

Η συγκέντρωση της ινσουλίνης στο αμνιακό υγρό αντικατροπτίζει την λειτουργία των β παγκρεατικών κυττάρων του εμβρύου διότι η ινσουλίνη της μητέρας δεν διαπερνά τον πλακούντα. Η παραλαβή του δείγματος γίνεται με αμιοκέντηση μόνο όταν τα επίπεδα πλάσματος της φρουκτοζαμίνης της διαβητικής μητέρας βρίσκονται εκτός των φυσιολογικών ορίων (44).

Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και της πρωτεΐνης ούρων βοηθούν στον εντοπισμό υπερτασικών ανωμαλιών (9).

Η παρακολούθηση της ανάπτυξης του εμβρύου μπορεί να γίνει μέσω υπερηχογραφήματος (8). Η πραγματοποίηση υπερηχογραφήματος είναι αναγκαία για την παρακολούθηση της ανάπτυξης του εμβρύου ειδικά στην αρχή του τρίτου τριμήνου όπου το έμβρυο μπορεί να επωφεληθεί από τη χορήγηση ινσουλίνης λόγω ασύμμετρης ανάπτυξης (9,44).

Δύο άλλες εξετάσεις που γίνονται με σκοπό τη διαπίστωση εμβρυϊκών ανωμαλιών από το 1^ο τρίμηνο εγκυμοσύνης είναι η μέτρηση της β-ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (β hCG) και της πρωτεΐνης Α του πλάσματος (PAPP-A). Στη φυσιολογική εγκυμοσύνη, τα επίπεδα της PAPP-A είναι αυξημένα ενώ της β hCG είναι μειωμένα. Η αντίθετη κατάσταση κατά την 10^η-14^η εβδομάδα κύησης υποδηλώνει επικείμενη αποβολή, μειωμένη ανάπτυξη του εμβρύου, σύνδρομο Down, κυητική υπέρταση και GDM (51).

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι απαγορεύεται η πρόσληψη οποιουδήποτε φαρμάκου λίγο πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και στη γαλουχία. Μπορούν να δοθούν μόνο συμπληρώματα βιταμινών, μετάλλων, φυτικών ινών και ιχνοστοιχείων. Στις διαβητικές γυναίκες ίσως καταστεί αναγκαίο η χρήση υπογλυκαιμικών δισκίων, ινσουλίνης ή ινσουλίνης lispro. Ο τρόπος χορήγησης, η δοσολογία και οι παρενέργειες της ινσουλίνης θα αναφερθούν στο επόμενο κεφάλαιο στην ενότητα των διατροφικών συστάσεων για τους υδατάνθρακες.

A photograph of a woman with curly hair holding a baby, with a man looking on. The image has a soft, slightly blurred quality. The text is overlaid on the image.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

*Διατροφική αξιολόγηση
διαβητικής εγκύου*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΜΕΡΟΣ Α: Παρακολούθηση της εγκύου.....	42
---	-----------

ΜΕΡΟΣ Β: Διατροφική αξιολόγηση της εγκύου

▪ ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	43
▪ ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ	44
▪ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ	46
▪ ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ	46
▪ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ	46

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

Μέρος Α: Παρακολούθηση της εγκύου

Η ιδανική κατάσταση σε μία εγκυμοσύνη, φυσιολογική ή μη, είναι η εξασφάλιση προγεννητικού ελέγχου στη γυναίκα από εξειδικευμένη ομάδα επιστημόνων, με σκοπό την πραγματοποίηση εξετάσεων και εκτιμήσεων για πιθανές ασθένειες που θα επηρεάσουν αρνητικά την έκβαση της κύησης. Μέσα σε αυτή τη διαδικασία εντάσσεται και η εκτίμηση της κατάστασης θρέψης της μητέρας. Δυστυχώς, όμως, η κοινωνική πρόνοια για το θέμα αυτό και η ενημέρωση των μελλουσών μητέρων είναι μειωμένης εμβέλειας και η πραγματοποίησή τους, συνήθως, εξαρτάται από το μορφωτικό επίπεδο της γυναίκας.

Η εγκυμοσύνη διαρκεί περίπου 40 εβδομάδες. Όλες οι εγκυμονούσες πρέπει να επισκέπτονται τον μαιευτήρα 1 φορά το μήνα έως την 28^η-30^η εβδομάδα κύησης, κάθε 2 εβδομάδες μέχρι την 36^η εβδομάδα και 1 φορά την εβδομάδα μέχρι τον τοκετό (52).

Σε κάθε επίσκεψη καταγράφονται η ηλικία κύησης, η αρτηριακή πίεση, το σωματικό βάρος, η ύπαρξη γλυκόζης ή πρωτεΐνης στα ούρα, η κινητικότητα και ο καρδιακός ρυθμός του εμβρύου καθώς και η ύπαρξη ή όχι οιδήματος (52).

Η ανεύρεση του λανθάνοντα Σ.Δ. γίνεται με τη βοήθεια του test ανοχής γλυκόζης την 28^η εβδομάδα κύησης αλλά θα πρέπει να δοθεί ταυτόχρονα έμφαση και στα παρακάτω στοιχεία (53):

- Στο ιατρικό ιστορικό της γυναίκας: οικογενειακό ιστορικό με Σ.Δ., προηγούμενο υπέρβαρο νεογέννητο, κακή έκβαση σε προηγούμενη εγκυμοσύνη, κτλ (βλ. Κεφάλαιο 1: Παράγοντες κινδύνου και προδιαθεσικοί παράγοντες).
- Στη φυσική εξέταση: μήτρα μεγαλύτερη σε μέγεθος από το αναμενόμενο, υδράμνιο ή πολυάμνιο, παχυσαρκία, υπερβολική αύξηση βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης, νεφροπάθεια στη κύηση, κ.α.
- Στον εργαστηριακό έλεγχο: ανεύρεση στους υπέρηχους μεγαλύτερου εμβρύου από το αναμενόμενο για την ηλικία κύησης, περιοδικές ουρολοιμώξεις, ανεύρεση σακχαρουρίας.

Στη περίπτωση που διαγνωσθεί GDM είναι σημαντικό να αρχίσει η παρακολούθηση της εγκύου όσο το δυνατόν νωρίτερα. Από το 1^ο τρίμηνο απαιτείται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας με προσδιορισμό της κρεατινίνης, του ουρικού οξέος, της ουρίας, του λευκώματος των ούρων 24ώρου και των ηλεκτρολυτών. Απαραίτητη είναι η καθημερινή

μέτρηση των επιπέδων της γλυκόζης μέσω του αυτοελέγχου, η συχνή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης λόγω του αυξημένου κινδύνου προεκλαμψίας, ο έλεγχος της κύησης με υπέρηχους, η εξέταση του αμνιακού υγρού για το προσδιορισμό της σχέσης λεκιθίνης προς σφιγγομυελίνης (η εξέταση αυτή γίνεται μόνο στον ινσουλινοεξαρτώμενο GDM) κ.α. Λίγο πριν τον τοκετό, η έγκυος εισάγεται στο νοσοκομείο για να διευκολυνθεί η παρακολούθησή της από τους γιατρούς (53).

Μέρος Β: Διατροφική αξιολόγηση της εγκύου

Όπως προαναφέρθηκε, η ιδανική κατάσταση είναι η συνεργασία της γυναίκας με το γιατρό της να ξεκινήσει πριν την σύλληψη ώστε να γίνει και ο προληπτικός έλεγχος. Στη διαδικασία αυτή περιλαμβάνεται και η εκτίμηση της διατροφικής κατάστασης της γυναίκας και η κατάλληλη συμβουλευτική από τον/την διαιτολόγο ώστε να αλλάξουν οι συνήθειες και οι συμπεριφορές της που θα επηρέαζαν αρνητικά την έκβαση της εγκυμοσύνης (π.χ. κάπνισμα). Η διατροφική εκτίμηση είναι μοναδική για κάθε γυναίκα και έχει ως σκοπό την εύρεση παραγόντων που οδηγούν σε κακές διατροφικές συνήθειες. Τη διατροφική εκτίμηση την πραγματοποιεί ο/η διαιτολόγος μέσω της συνέντευξης με την έγκυο και περικλείει ανθρωπομετρικά δεδομένα, βιοχημικές αναλύσεις, κοινωνικοοικονομικές πληροφορίες και ιατρικό ιστορικό (52).

Ανθρωπομετρικά δεδομένα

Στα ανθρωπομετρικά δεδομένα περιλαμβάνονται:

1. Η ηλικία. Ειδική φροντίδα απαιτούν οι ανήλικες κοπέλες (52).
2. Η αρτηριακή πίεση. Η υψηλή αρτηριακή πίεση σχετίζεται με την προεκλαμψία.
3. Το κλάσμα περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια γλουτών (WHR) και το ποσοστό λίπους σώματος. Οι μετρήσεις αυτές μας είναι σημαντικές διότι η συσσώρευση σπλαχνικού λίπους είναι σχετίζεται θετικά με την εμφάνιση ινσουλινοαντοχής κατά την κύηση (55).
4. Οι δερματοπτυχές τρικεφάλου, δικεφάλου, υπερλαγώνιου και ωμοπλάτης. Χαμηλό πάχος δερματοπτυχών σχετίζεται με υποσιτισμό και κατ' επέκταση με μικρό πλακούντα και χαμηλό βάρος γέννησης νεογνού (54,56).
5. Το ύψος. Χαμηλό ύψος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης GDM (27).
6. Το BMI και το σωματικό βάρος (ιδανικό, σύνηθες) πριν τη σύλληψη καθώς και η αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι γυναίκες με BMI < 19.8 ή >29 διατρέχουν

αυξημένο κίνδυνο λόγω έλλειψης ή συσσώρευσης βάρους, αντίστοιχα. Επιπλέον, η προσθήκη <0.5 Kgr/μήνα σε παχύσαρκες μητέρες ή <1Kgr/μήνα σε φυσιολογικού βάρους μητέρες ή > 3 Kgr/μήνα κατά τη διάρκεια της κύησης , προμηνύουν κακή θρέψη (52,54).

Βιοχημικές αναλύσεις

Συνήθεις εξετάσεις που γίνονται στον προληπτικό έλεγχο άλλα και στην πρώτη επίσκεψη στο γυναικολόγο είναι η γενική αίματος, βιοχημικές αναλύσεις, γενική ούρων, ορμονικές εξετάσεις, εξετάσεις για μεταδιδόμενα νοσήματα (52).

Οι έγκυες γυναίκες -και ιδίως αυτές με GDM- έχουν διαφορετικές φυσιολογικές τιμές απ' ότι οι μη έγκυες. Ενδεικτικά, παρατίθενται παρακάτω μερικές από τις τιμές αυτές, με τη βοήθεια των οποίων μπορούν να εντοπιστούν πιθανές ανεπάρκειες ή ανωμαλίες στο μεταβολισμό διαφόρων θρεπτικών συστατικών (52):

ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΤΙΜΗ		ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΤΙΜΗ ΕΓΚΥΟΥ		
Αιματοκρίτης	37-48%		32.5-41%		
Αιμοσφαιρίνη	13-15 g/dl		10-13 g/dl		
Λευκοκύτταρα	4300-10800 mm ³		6000-16000 mm ³		
Κρεατινίνη	0.6-1.2 g/dl		0.5-0.6 g/dl		
Ρυθμός κάθαρσης κρεατινίνης	87-107 mL/min		↑ στο 2πλάσιο		
Ινσουλίνη (νηστείας)	4 -24 μIU/ml		23±9 μIU/ml		
Γλυκόζη	Ώρα (GTT test)	mg/dl	Ώρα	mg/dl	
	0	70-105	(100gr)	>105	
	1h	120-170	0	190	
	1.5h	100-140	1h	165	
	2h	70-120	2h	145	
Λιπίδια Χοληστερόλη Τριγλυκερίδια Φωσφολιπίδια Ελεύθερα λιπαρά οξέα	150-250 mg/dl		2 ^ο τριμ	3 ^ο τριμ	3 μήνες μετά
	10-190 mg/dl		251±8	259±13	204±10
	130-380 mg/dl		185±22	224±24	82±5
	9-15 mM/l				
Πρωτεΐνες ολικές	68-87 g/L		60-78 g/L		

Αλβουμίνες	35-50 g/L	30-40 g/L
Σφαιρίνες	20-37 g/L	23-35 g/L
Ωσμωτικότητα	280-295 mOsm/kg	270-280 mOsm/kg
Ορμόνες θυρεοειδούς T4	5.5 µg/dl 70-190 ng/dl	8-14.5 µg/dl 150-220 ng/dl
T3	10-26 µg/dl	>2πλασιο του φυσιολογικού
TBG		
N ουρίας	8-23 mg/dl	8-9 mg/dl
Ουρικό οξύ	2.7-7.3 mg/dl	2-3 mg/dl

ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΤΙΜΗ	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΤΙΜΗ ΕΓΚΥΟΥ
Αλβουμίνη	-	15-150 mg/24h
Ωσμωτικότητα	38-1400 mOsm/kg νερού	500-800 mOsm/kg νερού
Κάλιο (24h)	25-100 mEq/24h	40-80 mEq/24h
Πρωτεΐνη (24h)	10-150 mg/24h	40-150 mg/24h
Νάτριο (24h)	40-260 mEq/24h	75-200 mEq/24h

Πολλές από τις διαφορές στις φυσιολογικές τιμές οφείλονται στην αύξηση του όγκου του πλάσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με αποτέλεσμα τα διάφορα συστατικά του να υπόκεινται σε αραιώση. Για παράδειγμα, τα 30g/L αλβουμίνης πλάσματος και τα 60g/L ολικής πρωτεΐνης πλάσματος είναι φυσιολογικές τιμές για την εγκυμοσύνη αλλά χαμηλές για μία ενήλικη μη έγκυο γυναίκα. Γενικά, η πλειοψηφία των εργαστηριακών εξετάσεων είναι ελαφρώς μειωμένες στη φάση της εγκυμοσύνης.

Ανεπάρκειες του σιδήρου, το φυλλικού οξέος, της B₁₂, είναι τα συνηθέστερα αίτια ανάπτυξης αναιμίας στην εγκυμοσύνη. Ειδικά η έλλειψη B₁₂ οφείλεται σε αυστηρή φυτοφαγία και μη κατανάλωση επαρκών ζωικών προϊόντων (52).

Κοινωνικοοικονομικές πληροφορίες

Εδώ αναφερόμαστε στο μορφωτικό επίπεδο της μέλλουσας μητέρας, στην εθνότητά της, στο επάγγελμά της, τη θρησκεία της, στο τόπο διαμονής κτλ. Συνήθως οι γυναίκες που προέρχονται από τα κατώτερα κοινωνικά στρώματα και έχουν μικρό εισόδημα, αυτές που

έχουν χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, είναι άνεργες, ανύπαντρες, κατοικούν και τρώνε μόνες τους διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης διατροφικής ανεπάρκειας πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς και εμφάνισης περιγεννητικών ανωμαλιών (54,56). Οι αιτίες είναι η λανθασμένη διατροφική αγωγή – αντιλήψεις, η οικονομική δυσχέρεια για σωστή διατροφή, η οικονομική ανάγκη για συνέχιση της εργασίας και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι ανθυγιεινές συνήθειες (π.χ. αλκοόλ, κάπνισμα), η έλλειψη ψυχολογικής και οικονομικής στήριξης από τον σύζυγο ή το οικογενειακό περιβάλλον, κ.α.

Ιατρικό ιστορικό

Το ιατρικό ιστορικό μπορεί να βρεθεί μέσα στο φάκελο-αρχείο που κρατάει ο γυναικολόγος για την έγκυο ή ο/η διαιτολόγος μπορεί να ρωτήσει την ίδια τη γυναίκα ορισμένα στοιχεία. Οι πληροφορίες αυτές αφορούν: την ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων (π.χ. υπέρταση, Σ.Δ.), πάνω από 5 τοκετούς στο παρελθόν, λιγότερο από 12 μήνες ο χρόνος που μεσολάβησε από τον τελευταίο τοκετό, κακή μαιευτική έκβαση σε προηγούμενες εγκυμοσύνες, δίδυμη ή τρίδυμη κύηση, μακροσωμικό ή λιποβαρές νεογνό σε προηγούμενη εγκυμοσύνη, παιδί με πνευματικά ή σωματικά προβλήματα εκ γενετής, παχυσαρκία ή έλλειψη βάρους, κάπνισμα, αλκοολισμός, χρήση ναρκωτικών ουσιών, κατανάλωση φαρμάκων, ανορεξία-βουλιμία-χορτοφαγία, ιστορικό με ανώμαλο μεταβολισμό γλυκόζης, οίδηματώδης εικόνα δέρματος και άλλα εξωτερικά χαρακτηριστικά που αποτελούν δείγμα υποθρεψίας (54).

Διαιτητικό ιστορικό

Το διαιτητικό ιστορικό δίνει τη δυνατότητα υπολογισμού της συνήθους διατροφικής πρόσληψης και των διατροφικών συνηθειών της μέλλουσας μητέρας. Παράγοντες που επηρεάζουν την διατροφική κατάσταση της γυναίκας μπορεί να είναι (54):

- υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ
- μικρή όρεξη
- λίγα γεύματα την ημέρα
- χαλασμένη οδοντοστοιχία, προβλήματα με το γαστρεντερολογικό σύστημα
- μονότονη διαίτα
- δυσγευσία, έμετοι

- ανορεξία-βουλιμία
- περιορισμοί στη διατροφή λόγω θρησκείας ή πολιτιστικών εθίμων (π.χ. νηστεία)
- συχνά τα γεύματα να καταναλώνονται εκτός σπιτιού
- χαμηλή πρόσληψη υγρών
- αλλεργίες
- αλληλεπίδραση φαρμακευτικής αγωγής με τρόφιμα

Η καθημερινή διατροφική πρόσληψη της εγκύου θα υπολογιστεί με τη βοήθεια 3 εργαλείων: την ανάκληση 24ώρου, το 3ήμερο ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων και το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ).

Στην *ανάκληση 24ώρου*, η μέλλουσα μητέρα περιγράφει με ακρίβεια ποία τρόφιμα κατανάλωσε, σε τι ποσότητα και σε ποια χρονική στιγμή την προηγούμενη μέρα από την συνέντευξη.

Στο *3ήμερο ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων*, η γυναίκα καλείται να καταγράψει για 2 καθημερινές ημέρες της εβδομάδας και 1 ημέρα του Σαββατοκύριακου τα τρόφιμα που κατανάλωσε από τη στιγμή που ξύπνησε έως τη στιγμή που πέφτει για ύπνο. Είναι υποχρεωμένη να αναφέρει την ακριβή ποσότητα των τροφών σε gr ή τεμάχια, το όνομα του σκευάσματος και την εταιρία παραγωγής του, την ώρα και το μέρος που το κατανάλωσε καθώς και εάν έφαγε μόνη ή με παρέα.

Στο *ερωτηματολόγιο κατανάλωσης τροφίμων (FFQ)* η γυναίκα καλείται να απαντήσει σχετικά με την συχνότητα και την ποσότητα των τροφίμων που καταναλώνει ετησίως. Το FFQ θεωρείται η καλύτερη μέθοδος εκτίμησης της διατροφικής κατάστασης διότι αντικατροπτίζει τις διατροφικές συνήθειες μεγάλου χρονικού διαστήματος, παρόλο που υπερεκτιμά ως ένα βαθμό τις ποσότητες των τροφίμων που καταναλώνονται ετησίως. Σχεδιάζεται ανάλογα με τις διατροφικές συνήθειες, τα τρόφιμα και τη “κουζίνα” της εκάστοτε χώρας (57).

Στη διατροφική εκτίμηση της εγκύου δίνεται έμφαση στην επάρκεια πρόσληψης γαλακτοκομικών, δημητριακών, αντιοξειδωτικών βιταμινών, πρωτεΐνης υψηλής βιολογικής αξίας, σιδήρου, φυλλικού οξέος καθώς και στο είδος και τη σωστή κατανομή των υδατανθράκων κατά τη διάρκεια της ημέρας (57).

Ο/Η διαιτολόγος προκειμένου να συλλέξει τα παραπάνω δεδομένα θα πρέπει να συναντηθεί με τη μέλλουσα μητέρα. Μέσω της συνέντευξης θα δοθούν όλες οι απαραίτητες πληροφορίες για την εκτίμηση της διατροφικής κατάστασης της γυναίκας.

Παρακάτω παρατίθενται δύο FFQ (52,57) τα οποία είναι προσαρμοσμένα για την διατροφική αξιολόγηση της εγκύου. Δυστυχώς δεν είναι προσαρμοσμένα για τα ελληνικά δεδομένα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο



*Διατροφική
αντιμετώπιση
του διαβήτη
κύησης*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΜΕΡΟΣ Α: Σωματικό βάρος εγκύου - Ενεργειακές ανάγκες εγκύου

- **ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΕΓΚΥΟΥ.....76**
- **ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΕΣ ΑΝΑΓΚΕΣ ΕΓΚΥΟΥ.....78**

ΜΕΡΟΣ Β: Μεταβολισμός μακροθρεπτικών συστατικών στην κύηση

- **ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ.....82**
- **ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ.....93**
- **ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ.....99**

ΜΕΡΟΣ Γ: Διατροφικές συστάσεις μακροθρεπτικών συστατικών

- **ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ.....108**
- **ΦΥΤΙΚΕΣ ΙΝΕΣ.....110**
- **ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ.....116**
- **ΛΙΠΙΔΙΑ.....112**
- **ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΓΛΥΚΟΖΗΣ-ΑΥΤΟΕΛΕΓΧΟΣ.....114**
- **ΧΡΗΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ.....116**
- **ΑΝΑΛΟΓΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ.....119**
- **ΧΡΗΣΗ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΚΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ.....122**

ΜΕΡΟΣ Δ: Διατροφικές συστάσεις μικροθρεπτικών συστατικών

▪ ΚΥΡΙΟΤΕΡΑ ΜΕΤΑΛΛΑ, ΙΧΝΟΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΕΣ

ο ΣΙΔΗΡΟΣ (Fe).....	126
ο ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ (Zn).....	129
ο ΑΣΒΕΣΤΙΟ (Ca).....	130
ο ΦΩΣΦΟΡΟΣ (P).....	134
ο ΜΑΓΝΗΣΙΟ (Mg).....	134
ο ΧΑΛΚΟΣ (Cu).....	135
ο ΙΩΔΙΟ (I).....	135
ο ΣΕΛΗΝΙΟ (Se).....	135
ο ΧΡΩΜΙΟ (Cr).....	136
ο ΦΘΟΡΙΟ (F).....	137
ο ΝΑΤΡΙΟ (Na).....	137

▪ ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ ΛΙΠΟΔΙΑΛΥΤΕΣ

ο ΒΙΤΑΜΙΝΗ Α (vit. A)	138
ο ΒΙΤΑΜΙΝΗ D (vit. D).....	141
ο ΒΙΤΑΜΙΝΗ Ε (vit. E).....	143
ο ΒΙΤΑΜΙΝΗ Κ (vit. K).....	143

▪ ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ ΥΔΑΤΟΔΙΑΛΥΤΕΣ

ο ΒΙΤΑΜΙΝΗ C (vit. C).....	143
ο ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ (Folate acid).....	144
ο ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β12 (Vit. B12).....	146
ο ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β6 (Vit. B6).....	147
ο ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ Β1, Β2 , Β3 (Vit. Β1, Β2, Β3) και ΠΑΝΤΟΘΕΝΙΚΟ ΟΞΥ.....	147
ο ΒΙΟΤΙΝΗ.....	148

ΜΕΡΟΣ Ε: Υπόδειγμα ημερησίου διαιτολογίου σε έγκυο με ινσουλινοθεραπευόμενο σακχαρώδη διαβήτη κύησης.....150

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

Μέρος Α: Σωματικό βάρος εγκύου - Ενεργειακές ανάγκες εγκύου

ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΕΓΚΥΟΥ

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει τις συστάσεις για την αύξηση βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε συνάρτηση με το BMI της εγκύου πριν την σύλληψη (8,58,59,60):

ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ	ΒΑΡΟΣ	BMI	%IBW	ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ (Kgr)
Λιποβαρής		<19.8	<85	12.5-18
Φυσιολογικό βάρος		19.8-26	100	11.5-16
Υπέρβαρη		26-29	120	7-11.5
Παχύσαρκη		>29	>135	≥ 6

Στο παραπάνω πίνακα, η αύξηση των 6 Kgr στις παχύσαρκες μητέρες θεωρείται ως η μικρότερη δυνατή. Πάντως, η αύξηση του μητρικού σωμα. βάρους ευνοεί την εναπόθεση μητρικού λίπους και όχι την αύξηση του βάρους γέννησης του νεογνού. Για κάθε επιπλέον Kgr της μητέρας αντιστοιχεί αύξηση στο βάρος γέννησης κατά 44.9gr στις λιποβαρείς γυναίκες, 22.9gr στις φυσιολογικού βάρους γυναίκες και 11.9gr στις υπέρβαρες γυναίκες (61).

Από την άλλη μεριά, όμως, η παχυσαρκία στον GDM και η απότομη αύξηση του μητρικού σωμα. βάρους αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την υπέρμετρη αύξηση του βάρους γέννησης του νεογνού (60). Δηλαδή, το BMI τόσο της φυσιολογικής όσο και της διαβητικής εγκύου πριν τη σύλληψη και η αύξηση βάρους (>30 pounds) κατά τη διάρκεια της κύησης είναι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης μακροσωμίας (62), ενώ το αυξημένο BMI πριν την κύηση είναι από μόνο του προδιαθεσικός παράγοντας εμφάνισης GDM (63).

Σε μία εγκυμοσύνη η αύξηση του σωμα. βάρους της μητέρας κατά 12.5 Kgr αντιστοιχεί σε: 3400g για το έμβρυο, 650g για τον πλακούντα, 970g για τη μήτρα, 405g για τον ιστό των μαστών, 800g για το αμνιακό υγρό, 1450g για την διεύρυνση του όγκου του αίματος, 1480g για την αύξηση των εξωκυττάρων και εσωκυττάρων υγρών και 3345g για το λιπώδη ιστό. Τα πρώτα 6 θεωρούνται υποχρεωτικές αλλαγές και μόνο τα 2 τελευταία μπορούν να αποφευχθούν (64).

Οι γυναίκες που έχουν χαμηλό ρυθμό αύξησης βάρους στο 3^ο τρίμηνο χαρακτηρίζονται από αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό. Επιπλέον, η μικρή αύξηση του σωμα. βάρους της μητέρας σχετίζεται με μικρό βάρος γέννησης του νεογνού (<2500gr) ενώ η υπερβολική αύξηση οδηγεί σε μεγάλου μεγέθους παιδιά (>4000-4500gr) επιτείνοντας τον κίνδυνο για τραυματισμό του νεογνού και για καισαρική τομή (59).

Αύξηση του μητρικού βάρους μικρότερη των 3 Kgr είναι πολύ επικίνδυνη για το βάρος γέννησης του νεογνού ακόμα και εάν η μητέρα είναι παχύσαρκη. Η μη αύξηση βάρους ή η απώλεια βάρους της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή του εμβρύου (65).

Οι συστάσεις αύξησης βάρους για τις φυσιολογικές εγκύους δεν πρέπει να ακολουθούνται από τις διαβητικές. Ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος εξασφαλίζει μικρότερη αύξηση βάρους (62).

Η εγκυμοσύνη συνεισφέρει στην αύξηση του βάρους των ήδη παχύσαρκων γυναικών διότι να μην μπορούν, κατά τη διάρκεια της κύησης, οι 3 ομάδες γυναικών (φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρες, παχύσαρκες) να παίρνουν το ίδιο ποσοστό λίπους αλλά μετά τον τοκετό μεγαλύτερο ποσοστό κοιλιακού λίπους εξακολουθεί να παραμένει στις παχύσαρκες γυναίκες. Ειδικά στις γυναίκες με GDM, το ποσοστό αύξησης του σωματικού λίπους είναι διπλάσιο σε σχέση με τις υγιείς εγκύους παρόλο που το συνολικό σωμα. βάρος ήταν παρόμοιο (62). Η αύξηση του σωμα. βάρους αλλά και του ποσοστού του σωμα. λίπους αυξάνονται σταδιακά μεταξύ 13^{ης} και 36^{ης} εβδομάδας κύησης κατά 10,9Kgr και 4,6Kgr, αντίστοιχα. Μεταξύ 13^{ης} εβδομάδας κύησης και 6 μήνες μετά τον τοκετό παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του λιπώδους ιστού (2,6 Kgr) χωρίς σημαντική άνοδο του σωμα. βάρους. Ειδικά οι παχύσαρκες μητέρες έχουν την τάση να αναπτύσσουν κεντρική παχυσαρκία μετά τον τοκετό (60,66,67). Επίσης, οι πολύτοκες μητέρες έχουν μεγαλύτερο BMI αυξάνοντας το σωμα. βάρος τους κατά 0,9 Kgr/έτος μετά τη πρώτη γέννα (67).

Υπάρχει η έρευνα της Anastasiou et al (22) όπου αναφέρεται η συσχέτιση του υψηλού κινδύνου εμφάνισης του GDM με το χαμηλό ύψος της γυναίκας ακόμα και αν η έγκυος έχει φυσιολογικό βάρος.

Επιπλέον, έχει συσχετιστεί το υψηλό σωμα. βάρος της εγκύου πριν την σύλληψη με αυξημένη πιθανότητα θανάτου του εμβρύου πριν τον τοκετό (68).

Τελειώνοντας, η καλύτερη λύση είναι η πρόληψη των επιπλοκών της παχυσαρκίας στον GDM. Αυτό επιτυγχάνεται με σταδιακή μείωση του βάρους της γυναίκας 1-6 μήνες πριν την

σύλληψη ώστε ακόμα και να εμφανιστεί ο διαβήτης στην κύηση να μην φτάσουμε στην έσχατη λύση της χορήγησης ινσουλίνης (24).

ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΕΣ ΑΝΑΓΚΕΣ ΕΓΚΥΟΥ

Ο αργός ρυθμός της εμβρυϊκής ανάπτυξης είναι χαρακτηριστικό των ανώτερων θηλαστικών ώστε να αναπτυχθεί επαρκώς ο εγκέφαλος. Η μακράς διάρκειας εγκυμοσύνη έχει ως αποτέλεσμα μικρό διατροφικό stress ανά μονάδα χρόνου επειδή η μητέρα έχει τη δυνατότητα να μοιράσει το αυξημένο κόστος της δημιουργίας των προϊόντων της κύησης για μεγάλη χρονική περίοδο. Το γεγονός αυτό έχει δύο επιπτώσεις: 1) το καθημερινό ενεργειακό stress της ανάπτυξης είναι μειωμένο στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη σε σχέση με τα άλλα θηλαστικά και 2) το ενεργειακό κόστος διατήρησης των προϊόντων της κύησης υπερτερεί του κόστους δημιουργίας των προϊόντων έως και 4 φορές. Επομένως, οποιεσδήποτε μεταβολικές και ενεργειακές αλλαγές στην εγκυμοσύνη έχουν ως σκοπό την ομαλή ανάπτυξη του εμβρύου με όποιο κόστος για τη μητέρα (64).

Οι θρεπτικές ανάγκες του εμβρύου μπορούν ακόμα και να διπλασιάσουν τις ενεργειακές ανάγκες της μητέρας. Συνολικά, απαιτούνται επιπλέον ~36000Kcal καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης και ειδικά στο τελευταίο τρίμηνο ~230Kcal/ημέρα (69). Σύμφωνα με τον ADA, το RDA της ενεργειακής πρόσληψης είναι +300Kcal το 2^ο και 3^ο τρίμηνο της κύησης (70). Βέβαια, οι εξατομικευμένες ενεργειακές ανάγκες καθορίζονται από γενετικούς και περιβαντολογικούς παράγοντες.

Βασικό συστατικό της θεραπείας του GDM είναι το σωστό διαιτολόγιο, το οποίο θα καλύπτει πλήρως τις ανάγκες της μητέρας και του εμβρύου σε θρεπτικά συστατικά και ενέργεια (71).

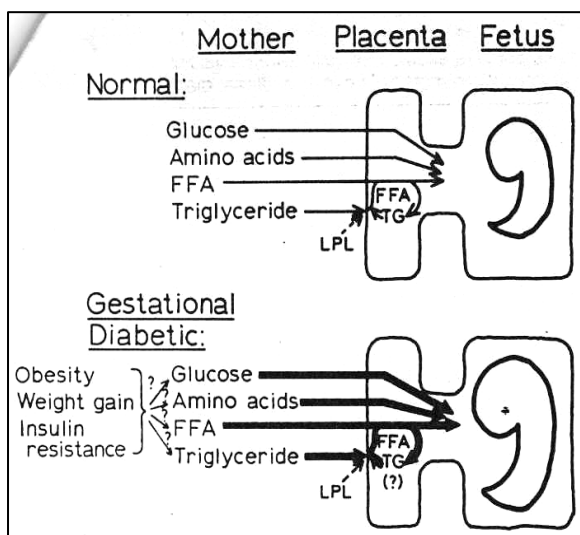
Αρχικά, ο Αμερικάνικος Διαιτολογικός Σύλλογος έδινε ως σύσταση για τον GDM τις 35 Kcal/Kgr σωμα. βάρους με το 50-60% των θερμίδων να το καλύπτουν οι υδατάνθρακες. Η σύσταση, όμως, αυτή όχι μόνο οδηγούσε σε υπέρμετρη αύξηση του βάρους της εγκύου αλλά προκαλούσε και σοβαρή μεταγευματική υπεργλυκαιμία, που απαιτούσε την χορήγηση ινσουλίνης στο 50% των ασθενών! Με τα δεδομένα αυτά, η λύση ήταν ο περιορισμός των προσλαμβανόμενων θερμίδων (62,65,72).

Η ενεργειακή κατανάλωση και οι ανάγκες σε πρωτεΐνες, υδατάνθρακες και λίπος είναι παρόμοια τόσο στις φυσιολογικές εγκύους όσο και στις γυναίκες με ινσουλινοθεραπευόμενο GDM (102). Η ενεργειακή πρόσληψη πρέπει να αποσκοπεί στην επιθυμητή σταδιακή αύξηση του σωμα. βάρους της εγκύου και στην πρόσληψη όλων των απαραίτητων θρεπτικών συστατικών (71). Μία δίαιτα, που θα μπορεί να καλύπτει τις διατροφικές ανάγκες της

διαβητικής εγκύου χωρίς να οδηγεί σε υπέρμετρη αύξηση του σωμα. βάρους αλλά και των επιπέδων γλυκόζης, αντιστοιχεί σε συγκεκριμένες θερμίδες που κυμαίνονται ανάλογα με το σωμα. βάρος της εγκύου (βλ. Πίνακα: 24,55,58,60,62,65,72):

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΕΓΚΥΟΥ	ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ KCAL
Λιποβαρείς γυναίκες (<90% IBW)	36-40 Kcal/Kg
Γυναίκες φυσιολογικού βάρους (90-120% IBW)	30 Kcal/Kg
Γυναίκες υπέρβαρες (>120% IBW)	24 Kcal/Kg
Παχύσαρκες γυναίκες(>135% IBW)	12-15 Kcal/Kg

Έρευνες απέδειξαν ότι η θεραπεία με ινσουλίνη είναι λιγότερο αποτελεσματική σε σύγκριση με τη μείωση των θερμίδων διότι στην τελευταία περίπτωση μειώνεται συνολικά η ποσότητα των θρεπτικών συστατικών που κυκλοφορεί στο πλάσμα της διαβητικής μητέρας. Στο



διπλανό σχήμα φαίνεται ένα μοντέλο σύμφωνα με το οποίο τα αυξημένα επίπεδα της γλυκόζης, των αμινοξέων και των ελεύθερων λιπ. οξέων οδηγούν σε αυξημένη μεταφορά τους μέσω του πλακούντα (εκτός από τα τριγλυκερίδια λόγω της δράσης της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης του πλακούντα) και σε υπέρμετρη ανάπτυξη (μακροσωμία) του εμβρύου της παχύσαρκης διαβητικής μητέρας (74).

Η υπέρμετρη πρόσληψη ενέργειας σχετίζεται και με αυξημένο κίνδυνο προεκλαμψίας. Με δεδομένα τη φυσική δραστηριότητα και τον BMR της γυναίκας, η αυξημένη πρόσληψη θερμίδων οδηγεί σε αύξηση της εναπόθεσης λίπους στον μητρικό οργανισμό. Η δυσλιπιδαιμία, που ήδη υπάρχει από την αρχή της εγκυμοσύνης, επιβαρύνεται με αποτέλεσμα την αύξηση του ρίσκου της προεκλαμψίας (75).

Η χρήση των υποθερμιδικών διαιτολογίων γίνεται από τον 19^ο αιώνα με σκοπό την πρόληψη της προεκλαμψίας και της εκλαμψίας. Προσοχή πρέπει να δοθεί στην περίπτωση μείωσης των προσλαμβανόμενων θερμίδων σε παχύσαρκες γυναίκες (62,72,74). Οι υποθερμιδικές δίαιτες στις παχύσαρκες γυναίκες οδηγούν σε κετοναιμία και κετονουρία. Μία μέτρια μείωση (~30%) της ενεργειακής πρόσληψης φαίνεται πως μειώνει τα επίπεδα της γλυκόζης χωρίς να αυξάνει τη συγκέντρωση των ελεύθερων λιπ. οξέων στο αίμα ή να εμφανίζει κετονουρία

(8,9,60,71,74). Πιο συγκεκριμένα, μείωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων κατά 33% οδηγεί σε μείωση των επιπέδων γλυκόζης, ινσουλίνης και τριγλυκεριδίων. Μείωση κατά 50% οδηγεί σε μείωση γλυκόζης, ινσουλίνης και τριγλυκεριδίων ενώ τα ελεύθερα λιπ. οξέα και το β-υδροξυβουτυρικό αυξάνονται 2-3 φορές οδηγώντας σε κετοναιμία (7,55,76).

Γενικά, στη περίπτωση του GDM, τα πράγματα περιπλέκονται διότι έχουμε πολύπλευρη ανωμαλία στο μεταβολισμό όλων των θρεπτικών συστατικών. Παρατηρείται υπέρμετρη αύξηση των τριγλυκεριδίων, της γλυκόζης και των αμινοξέων μακράς αλύσου μετά το γεύμα και σημαντικά αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπ. οξέων μετά από ολονύκτια νηστεία. Προκειμένου να αντιμετωπιστεί αυτή η κατάσταση χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος του “*παρατεταμένου λοιμού*” (accelerated starvation) (77). Η λογική αυτής της θεραπευτικής αγωγής ήταν η εξής: εφόσον μειωθεί δραματικά η πρόσληψη των θρεπτικών συστατικών μέσω μίας υποθερμιδικής διαίτας θα περάσουμε από μία αναβολική σε μία καταβολική φάση, με αποτέλεσμα να αρχίσουν να χρησιμοποιούνται από τον μητρικό οργανισμό τα δικά του κυκλοφορούντα και αποθηκευμένα θρεπτικά συστατικά και με αυτό τον τρόπο θα μειωθούν τα επίπεδά τους στο αίμα. Εάν, λοιπόν, η συνιστώμενη ενεργειακή πρόσληψη στη φυσιολογική έγκυο είναι 2400Kcal/ημέρα οι επιστήμονες έδωσαν στη διαβητική έγκυο 1200Kcal. Το αποτέλεσμα, όμως, ήταν η εμφάνιση κετοναιμίας και κετονουρίας. Γι' αυτό κατέληξαν στη μέση λύση των 1600-1800 Kcal (78).

Πιο συγκεκριμένα, σε έρευνα του Magee et al (79), μελετήθηκε η επίδραση του αυστηρού περιορισμού της κατανάλωσης θερμίδων από παχύσαρκες γυναίκες με GDM. Συγκρίθηκαν οι 2400 Kcal/ημέρα με τις 1200 Kcal/ημέρα (50% μείωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων). Μετά από 6 εβδομάδες, η ομάδα των 1200 Kcal εμφάνισε βελτιωμένο γλυκαιμικό προφίλ αλλά ταυτόχρονα παρουσιάστηκε κετοναιμία και κετονουρία 1 εβδομάδα μετά την εφαρμογή του διαιτολογίου. Οι επιστήμονες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι 1200 Kcal έχουν αρνητική επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου οπότε και δεν πρέπει να συνιστώνται. Αντίθετα, δίαιτες των 1600-1800 Kcal βελτιώνουν τα επίπεδα της γλυκόζης χωρίς να προκαλούν κετονουρία ή κετοναιμία.

Είναι γεγονός ότι οι υποθερμιδικές δίαιτες μειώνουν την αύξηση βάρους της διαβητικής μητέρας (76). Σε έρευνα του Donhorst et al (80), οι 35 GDM-έγκυοι που ακολούθησαν διαιτολόγιο των 1200-1800 Kcal/ημέρα αύξησαν το βάρος τους κατά το μισό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, η οποία περιελάμβανε μη διαβητικές γυναίκες που έτρωγαν κατά βούληση. Ταυτόχρονα, ομαλοποιήθηκε το βάρος γέννησης των νεογνών και μειώθηκαν οι περιγεννητικές επιπλοκές. Σε καμία περίπτωση, όμως, η έγκυος δεν πρέπει να χάσει βάρος!

Ο ενεργειακός μεταβολισμός και η εμβρυϊκή ανάπτυξη εξαρτώνται, επίσης, και από την ενεργειακή κατάσταση της μητέρας πριν την σύλληψη και την ποιότητα των συνθηκών διαβίωσής της. Έτσι, οι υποσιτισμένες γυναίκες που είναι αναγκασμένες να έχουν περιορισμένη πρόσληψη τροφής και ταυτόχρονα να επιτελούν σκληρή σωματική εργασία ακόμα και κατά τη διάρκεια της κύησης, είναι ανίκανες να αυξήσουν επαρκώς την ενεργειακή τους πρόσληψη, παρόλο που είναι επιτακτική η ανάγκη, και συνήθως μπαίνουν στην περίοδο της εγκυμοσύνης χωρίς αποθέματα σωματικού λίπους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του βασικού τους μεταβολισμού προκειμένου να εξασφαλίζουν όσο το δυνατόν μεγαλύτερη παροχέτευση θρεπτικών συστατικών για το έμβρυο και όσο το δυνατόν μικρότερη ποσότητα για τον εαυτό τους. Αντίθετα, στις υπέρβαρες γυναίκες των ανεπτυγμένων χωρών, που έχουν καθιστική ζωή μαζί με μεγάλο εύρος κατανάλωσης παχυντικών τροφίμων έχουμε αύξηση του βασικού τους μεταβολισμού (~20%) ως μία προσπάθεια του οργανισμού να εμποδίσει την παραπέρα απόθεση λιπώδους ιστού. Καταλήγοντας, για τις γυναίκες φυσιολογικού ή λίγο πάνω από το κανονικό βάρους ή επιπλέον ενεργειακές ανάγκες δε θα ξεπερνούν τα 300Kcal (69,81) ενώ στις λιποβαρείς-υποσιτισμένες γυναίκες η χορήγηση θρεπτικών συμπληρωμάτων τις τελευταίες 90 μέρες πριν τον τοκετό θα είχε θετικό αποτέλεσμα στην ανάπτυξη του εμβρύου (69).

Μέρος Β: Μεταβολισμός μακροθρεπτικών συστατικών στην κύηση

1. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Ομοιοστάση της γλυκόζης

Κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής εγκυμοσύνης, τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας είναι 10-15 mg/dl χαμηλότερα σε σχέση με την περίοδο πριν την σύλληψη ενώ οι μεταγευματικές συγκεντρώσεις της γλυκόζης είναι αισθητά ανεβασμένες και διατηρούνται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (82). Συγκεκριμένα, στο 3^ο τρίμηνο, μετά από χορήγηση καθαρής γλυκόζης ή μικτών γευμάτων, ο χρόνος για να φτάσουν τα επίπεδα της γλυκόζης στην υψηλότερη τιμή τους καθυστερεί κατά 30 λεπτά και παρατείνεται σε σύγκριση με τις μη εγκύους. Υποστηρίζεται ότι αυτή η “αφθονία” της γλυκόζης μετά το γεύμα βοηθά στην απορρόφησή της από τον πλακούντα και τη χρησιμοποίησή της από το έμβρυο (83).

Η μείωση της γλυκόζης φτάνει στο κατώτερο σημείο στο τέλος του 1^{ου} τριμήνου. Το φαινόμενο αυτό δεν οφείλεται στην υψηλή πρόσληψη από το έμβρυο αλλά στην αυξημένη χρήση της γλυκόζης από την μητέρα μέσω της οξείδωσής της στους μύες (απόδοση ενέργειας) και της εναπόθεσης λιπώδους ιστού. Στο τέλος της κύησης, τα χαμηλά επίπεδα της γλυκόζης νηστείας αποδίδονται στον αυξημένο βαθμό διανομής. Εάν η νηστεία παραταθεί, παραλείποντας το πρωινό, τα επίπεδα γλυκόζης της μητέρας εξακολουθούν να μειώνονται οδηγώντας σε περαιτέρω μείωση των συγκεντρώσεων της ινσουλίνης και των αμινοξέων που σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα κετονών και ελεύθερων λιπαρών οξέων (83).

Η μέση 24ωρη τιμή των επιπέδων της γλυκόζης δεν διαφέρει σημαντικά μεταξύ εγκύων και μη εγκύων διότι οι υψηλές τιμές αντισταθμίζονται από τις χαμηλές τιμές της νηστείας (83).

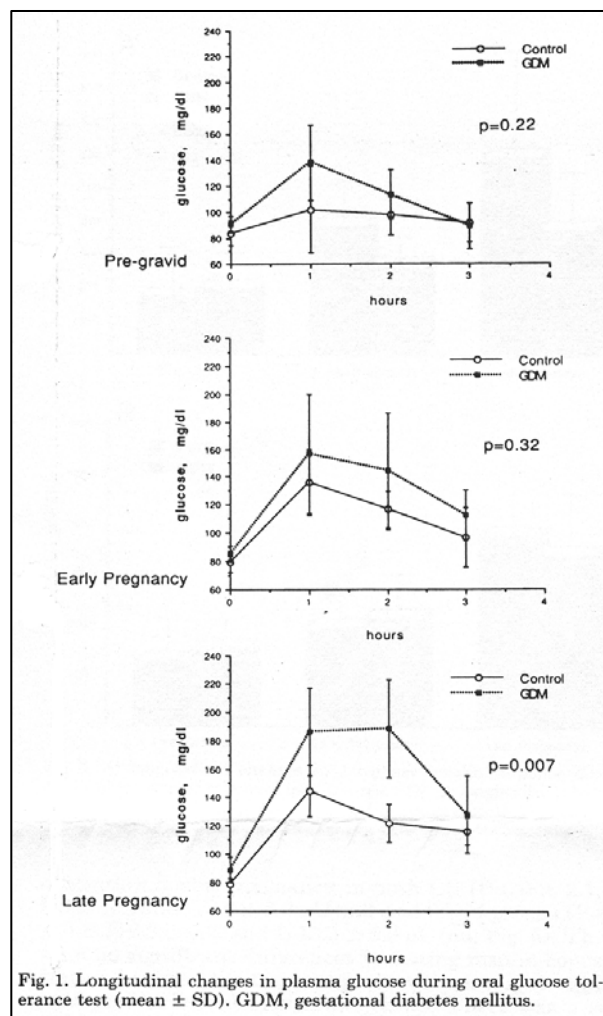
Στον GDM, τα μεταγευματικά επίπεδα και τα επίπεδα νηστείας της γλυκόζης είναι αυξημένα σε σχέση με την φυσιολογική εγκυμοσύνη. Οι παχύσαρκες διαβητικές γυναίκες έχουν ακόμα υψηλότερες τιμές γλυκόζης. Εάν η νηστεία παραταθεί, αποφεύγοντας το πρωινό γεύμα, τα επίπεδα της γλυκόζης εξακολουθούν να μειώνονται με μεγαλύτερο ρυθμό απ' ό τι στις παχύσαρκες μη διαβητικές μητέρες. Αυτή απότομη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης σχετίζεται με τις αυξημένες συγκεντρώσεις των κετονών. Η περιοχή της γλυκαιμικής καμπύλης στην αρχή της κύησης είναι παρόμοια τόσο στις φυσιολογικές εγκύους όσο και σε αυτές που θα αναπτύξουν GDM μελλοντικά. Στο τέλος της κύησης, όμως, η περιοχή της γλυκαιμικής καμπύλης είναι 39% μεγαλύτερη στις διαβητικές γυναίκες μεταγευματικά υποδηλώνοντας βραδύτερο ρυθμό μείωσης των επιπέδων της γλυκόζης (83).

Οι διαφορές αυτές, που επισημάνθηκαν, μεταξύ της ομάδας ελέγχου των υγιών εγκύων και της GDM-ομάδας φαινονται σχηματικά στη διπλανή εικόνα.

Επιπλέον, οι γυναίκες με GDM έχουν υπέρμετρη γλυκαιμική ανταπόκριση στα μικτά γεύματα. Μετά από κατανάλωση ενός μικτού γεύματος, ο χρόνος που απαιτείται για να φτάσει στην κορυφή η συγκέντρωση της γλυκόζης και η χρονική διάρκεια, που χρειάζεται για να επιστρέψει στα φυσιολογικά επίπεδα, είναι επιμηκυμένα. Αυτή η άνοδος της συγκέντρωσης της γλυκόζης είναι εντονότερη στο πρωινό γεύμα και επηρεάζεται από το ποσοστό των υδα-τανθράκων που περιέχονται σε αυτό (83).

Αυξημένη έκκριση ινσουλίνης και μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη

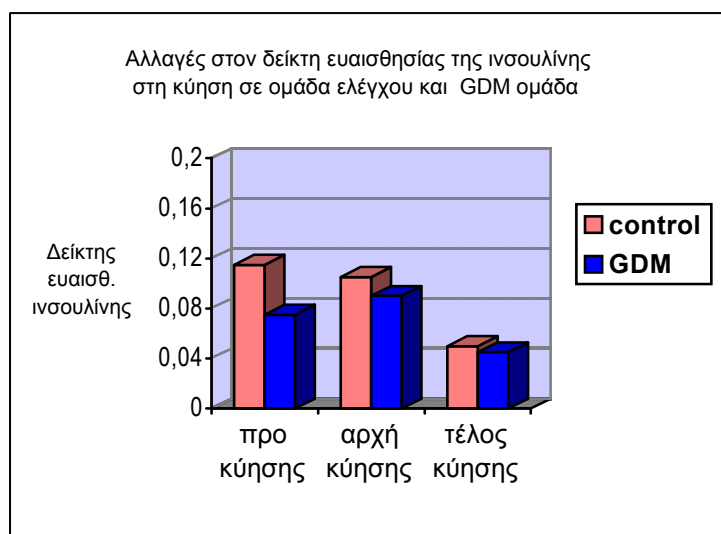
Η σχετική υπεργλυκαιμία και υπερινσουλιναιμία, που παρατηρούνται μετά τα γεύματα στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, υποδηλώνουν αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και γι' αυτό το λόγο η εγκυμοσύνη χαρακτηρίζεται ως "διαβητογόνος" κατάσταση (83,84).



Η υπογλυκαιμική επίδραση της ινσουλίνης εξαρτάται από την ποσότητα και τη χρονική στιγμή της απελευθέρωσής της, το ρυθμό της κάθαρσής της, τον αριθμό των υποδοχέων και την ικανότητά τους να προκαλούν τις κατάλληλες αντιδράσεις εντός του κυττάρου. Η ινσουλίνη μειώνει την συγκέντρωση της γλυκόζης βοηθώντας στην απορρόφηση και τη χρησιμοποίησή της από τα μυϊκά και λιπώδη κύτταρα, προωθώντας της αποθήκευση γλυκογόνου και εμποδίζοντας την ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Η έκκριση της ινσουλίνης προκαλείται από την αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης, των αμινοξέων και των γαστρεντερικών ορμονών (83).

Τόσο στα ζώα όσο και στον άνθρωπο, παρατηρείται στην εγκυμοσύνη υπερπλασία των β-κυττάρων του παγκρέατος εξαιτίας της επίδρασης των οιστρογόνων και της προγεστερόνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη σταδιακή αύξηση της βασικής και μεταγευματικής συγκέντρωσης της ινσουλίνης καθώς εξελίσσεται η εγκυμοσύνη (83). Μία σταδιακή αύξηση στη βασική και μεταγευματική συγκέντρωση της ινσουλίνης και του C-πεπτιδίου παρατηρείται καθώς προχωράει η εγκυμοσύνη φτάνοντας σε διπλάσια επίπεδα στο 3^ο τρίμηνο (83).

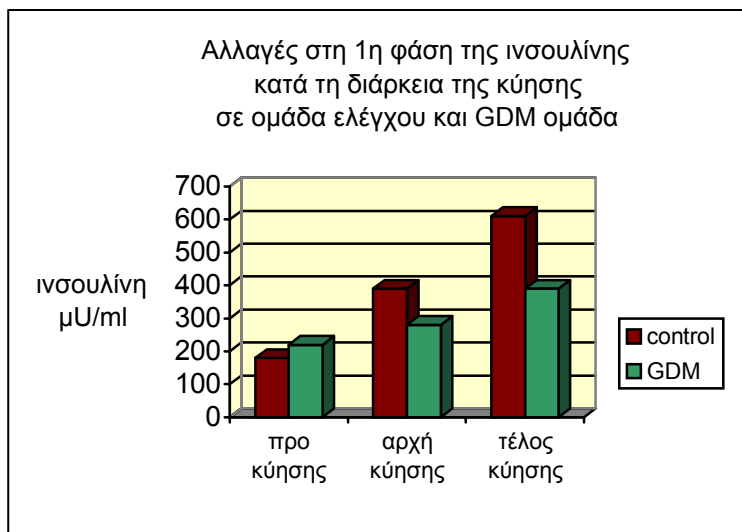
Στην αρχή της φυσιολογικής εγκυμοσύνης, η αντοχή στη γλυκόζη είναι φυσιολογική ή



ελαφρώς βελτιωμένη ενώ η περιφερική (μυϊκή) ευαισθησία στην ινσουλίνη καθώς και η βασική ηπατική παραγωγή της γλυκόζης είναι φυσιολογικές. Προοδευτικά, αυξάνεται η ανταπόκριση της ινσουλίνης στα θεραπευτικά συστατικά εκτός από μία μικρή μείωση της αντοχής στη γλυκόζη, συνδυαζόμενη από αυξανόμενη αντίσταση

στην ινσουλίνη. Σύμφωνα με μελέτες, η δράση της ινσουλίνης στο τέλος της εγκυμοσύνης μειώνεται κατά 50-70% σε σύγκριση με μία φυσιολογική μη έγκυο γυναίκα. Στις παχύσαρκες γυναίκες, η μείωση της ευαισθησίας της ινσουλίνης φτάνει το 47% και στις μη παχύσαρκες το 56% (85).

Η 1^η και η 2^η φάση της απελευθέρωσης της ινσουλίνης είναι 3-3,5 φορές μεγαλύτερες στο τέλος της φυσιολογικής κύησης (55). Η μείωση της 1^{ης} φάσης αποτελεί βασική ένδειξη ανάπτυξης GDM. Πρέπει να τονιστεί, όμως, ότι η μείωση αυτή είναι σε σύγκριση με την 1^η φάση των φυσιολογικών εγκύων, ενώ σε σχέση με τις μη εγκύους η 1^η φάση των GDM-ατόμων παρουσιάζει σημαντική άνοδο

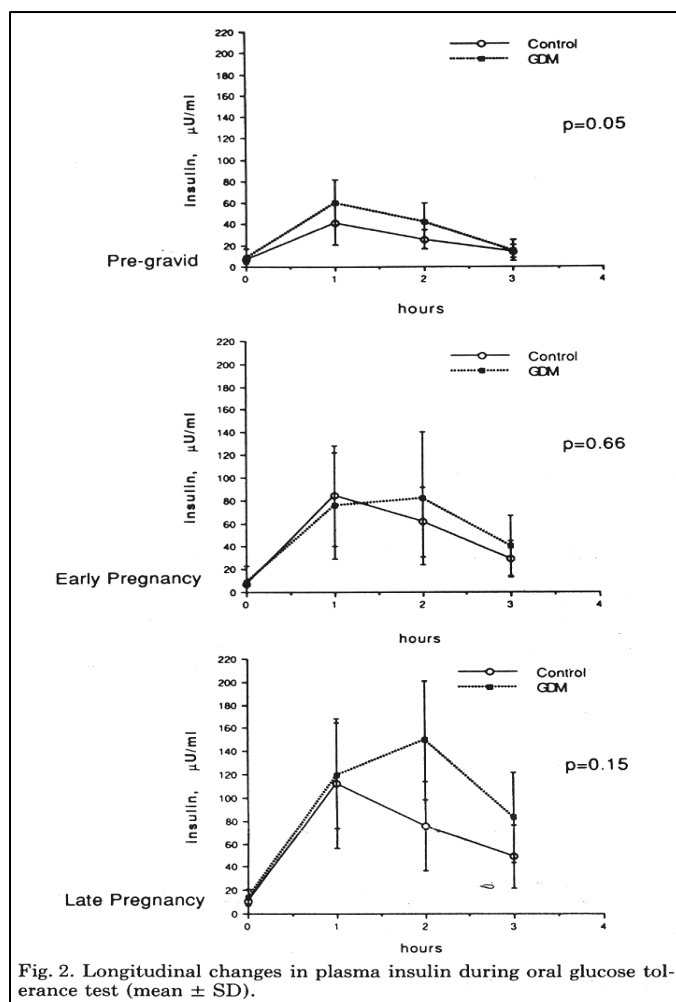


(86). Αντίθετα, η 2^η φάση της ινσουλίνης παρουσιάζεται σημαντικά παρατεταμένη στην ομάδα των GDM-παχύσαρκων γυναικών (85).

Στην αρχή της εγκυμοσύνης, οι διαβητικές γυναίκες έχουν σχεδόν φυσιολογική 1^η φάση παρόλη τη μειωμένη παροχή γλυκόζης υπό την επίδραση της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα να δίνουν οι γυναίκες αυτές φυσιολογικές τιμές στο test ανοχής της γλυκόζης στα αρχικά στάδια της κύησης (82). Η ανταπόκριση της ινσουλίνης στην χορήγηση γλυκόζης από το στόμα είναι μεγαλύτερη το 1^ο τρίμηνο της κύησης και φτάνει το 120% κατά την 12^η -14^η εβδομάδα σε

σχέση με τη μη έγκυο γυναίκα. Ο λόγος αύξησης της έκκρισης της ινσουλίνης είναι αδιευκρίνιστος διότι η περιφερική ευαισθησία της ινσουλίνης και η ηπατική παραγωγή της γλυκόζης δε διαφέρουν πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (55).

Η ανεπάρκεια της έκκρισης ινσουλίνης και της μείωσης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη συνεισφέρουν στην δυσανοχή της γλυκόζης στον GDM, τόσο σε παχύσαρκα όσο και σε λεπτά άτομα (85). Οι διαβητικές γυναίκες έχουν διάφορα επίπεδα ινσουλίνης σε νηστεία κατά το τέλος της κύησης. Οι



μη παχύσαρκες GDM-γυναίκες έχουν τα ίδια ή χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης με αυτά των φυσιολογικών γυναικών. Οι παχύσαρκες τείνουν να έχουν υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης από τις μη παχύσαρκες GDM-γυναίκες και τις φυσιολογικές. Επιπλέον, η άνοδος της συγκέντρωσης της ινσουλίνης σχετίζεται με τη σοβαρότητα της μη ανοχής στη γλυκόζη (83). Οι παχύσαρκες γυναίκες έχουν αυξημένη περιφερική και ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη κατά το 3^ο τρίμηνο εγκυμοσύνης. Επιπλέον, σε σύγκριση με το 2^ο τρίμηνο, η απορρόφηση της γλυκόζης με τη βοήθεια της ινσουλίνης, η οξείδωση των υδατανθράκων και η μείωση της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης είναι μειωμένα στο 3^ο τρίμηνο (55). Στον GDM, τα ανώτερα επίπεδα ινσουλίνης που επιτυγχάνονται, ως απάντηση στην ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης, είναι περίπου τα μισά απ' ό,τι αυτά των υγιών εγκύων. Τα επίπεδα της ινσουλίνης παραμένουν ανεβασμένα για 160 λεπτά στις GDM-εγκύους, 100 λεπτά στις φυσιολογικές εγκύους και 70 λεπτά στις μη εγκύους. Συνεπώς, η απελευθέρωση ινσουλίνης μετά από χορήγηση γλυκόζης είναι μικρότερη στις γυναίκες με GDM και εξαρτάται από το βαθμό της παχυσαρκίας. Οι λεπτές διαβητικές γυναίκες δε διαφέρουν από τις μη διαβητικές. Αντίθετα, οι παχύσαρκες γυναίκες παρουσιάζουν υψηλά και επιμηκυνσμένα επίπεδα ινσουλίνης (83,84).

Γενικά, τα άτομα με GDM, έχουν παρόμοια παραγωγή γλυκόζης νηστείας με τα άτομα της ομάδας ελέγχου. Προκειμένου, όμως, να διατηρήσουν σε αυτά τα επίπεδα τη συγκέντρωση της γλυκόζης νηστείας θα πρέπει να αυξήσουν την συγκέντρωση της ινσουλίνης στο πλάσμα 3-5 φορές (87).

Πιθανολογείται ότι οι παραπάνω μεταβολικές αλλαγές οφείλονται στην επίδραση της κορτιζόλης, των οιστρογόνων, της προγεστερόνης, με σκοπό την λιπογένεση και την αποθήκευση λίπους από τον οργανισμό της μητέρας. Οι μετατροπές στη συμπεριφορά των β-κυττάρων συμβαδίζουν με την ανάπτυξη της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας και της ανάπτυξης ορμονών όπως της ανθρώπινης χοριακής σωματομαμμοτροπίνης (HSC), της προγεστερόνης, της κορτιζόλης και της προλακτίνης. Η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί μεγάλες αλλαγές στις μεταγευματικές συγκεντρώσεις των θρεπτικών συστατικών (π.χ. γλυκόζη, VLDL, αμινοξέα) με σκοπό την προώθησή τους στο έμβρυο (55).

Όσον αφορά τον διαβήτη στην εγκυμοσύνη, ο GDM δεν οφείλεται σε ελαττωματική έκκριση της ινσουλίνης ή στη δυσανάλογη έκκριση προϊνσουλίνης ή γλυκαγόνης. Μόνο ποσοτικές διαφορές στην έκκριση της ινσουλίνης βρέθηκαν μεταξύ γυναικών με GDM και φυσιολογικών γυναικών. Υπάρχουν επιστημονικά στοιχεία που σχετίζουν τον GDM με γενετική προδιάθεση περιφερικής αντίστασης στην ινσουλίνη (55).

Παρόλο που δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην ευαισθησία της ινσουλίνης και στην απόδοση γλυκόζης υπό την επίδραση της ινσουλίνης πριν και στην αρχή της κύησης, υπήρξε μία αύξηση του 24% στο δείκτη ευαισθησίας της ινσουλίνης στην ομάδα του GDM ενώ υπήρξε μείωση κατά 7% στην ομάδα ελέγχου την ίδια χρονική περίοδο. Αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη εμφανίζεται στην αρχή της εγκυμοσύνης λόγω της ικανότητας των οιστρογόνων να βελτιώνουν την ανοχή των υδατανθράκων και τις συγκεντρώσεις της ινσουλίνης στο πλάσμα. Υποθέτουμε πως στις γυναίκες με μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη πριν την κύηση, το ορμονικό τους προφίλ στην αρχή της εγκυμοσύνης βελτιώνει την ευαισθησία της ινσουλίνης ανάλογα με τα επίπεδα αυτής της ευαισθησίας πριν την σύλληψη. Αυτή η υπόθεση είναι σύμφωνη με την κλινική παρατήρηση όπου οι γυναίκες με καλά ελεγχόμενο ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη απαιτούν χαμηλότερες ποσότητες ινσουλίνης στην αρχή της εγκυμοσύνης (82).

Παραγωγή γλυκαγόνης

Η γλυκαγόνη εκκρίνεται από τα α-κύτταρα του παγκρέατος και, όπως η ινσουλίνη, παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιοστάση της γλυκόζης. Η έκκριση της γλυκαγόνης ξεκινά υπό την επίδραση της υπογλυκαιμίας και της κατανάλωσης πρωτεΐνης και αναστέλλεται από την υπεργλυκαιμία και την ινσουλίνη. Η ορμόνη αυτή δίνει ερέθισμα για την ηπατική παραγωγή γλυκόζης μέσω της γλυκογονόλυσης και της γλυκονεογένεσης. Τα υψηλά επίπεδα γλυκαγόνης ενοχοποιούνται για την ανοχή της γλυκόζης. Η HCS παρεμποδίζει την έκκριση της γλυκαγόνης, παίζοντας με αυτό τον τρόπο ρόλο στην αντίσταση στην ινσουλίνη στην κύηση (83).

Τα επίπεδα νηστείας της γλυκαγόνης στην κύηση διατηρούνται αμετάβλητα ή αυξάνονται. Έρευνες για τον λόγο ινσουλίνης/γλυκαγόνης δείχνουν μία αύξηση καθώς εξελίσσεται η κύηση. Η κατασταλτική επίδραση μίας χορηγούμενης ποσότητας γλυκόζης στην έκκριση της γλυκαγόνης παραμένει σταθερή στο μέσο της εγκυμοσύνης ενώ αυξάνεται και επιμηκώνεται στο τέλος. Η ανταπόκριση της γλυκαγόνης μία ώρα μετά την κατανάλωση ενός μικτού γεύματος, είναι παρόμοια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αλλά και μετά τον τοκετό, υποδηλώνοντας τη μη συμμετοχή της γλυκαγόνης στην αντίσταση στην ινσουλίνη (83).

Οι διαβητικές γυναίκες έχουν ανώμαλη έκκριση γλυκαγόνης και ίσως το γεγονός αυτό να σχετίζεται με την παθογένεια του GDM. Πάντως, τα βασικά επίπεδα της ορμόνης στην διαβητική εγκυμοσύνη δεν διαφέρουν από την υγιή εγκυμοσύνη. Αντίστοιχα επίπεδα υπεργλυκαιμίας εμφανίζονται σε παρόμοια μείωση της απελευθέρωσης γλυκαγόνης σε

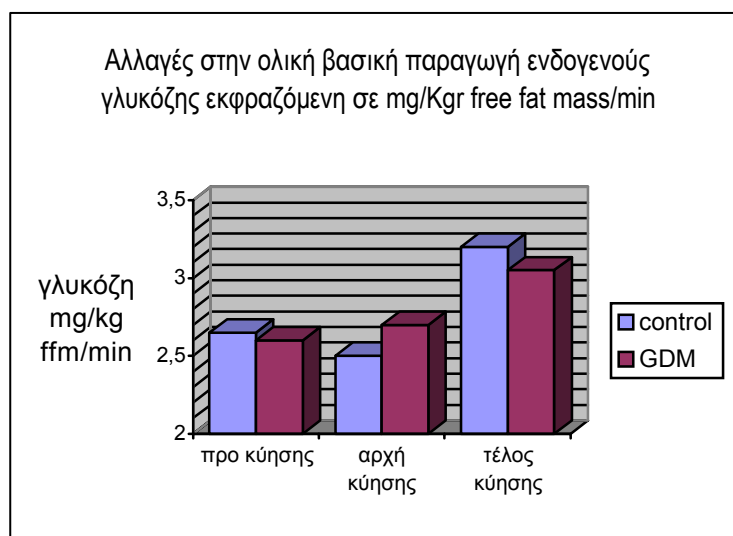
διαβητικές και μη διαβητικές εγκύους. Αντίθετα, ασθενείς που εμφάνισαν GDM, παρουσιάζουν μελλοντικά ανώμαλη μείωση της έκκρισης γλυκαγόνης (83).

Αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης

Η ηπατική παραγωγή γλυκόζης δεν μεταβάλλεται ως την 12^η–14^η εβδομάδα κύησης. Στο 3^ο τρίμηνο, όμως, η βασική συγκέντρωση γλυκόζης είναι 10-15 mg/dL (0.56-0.83 mmol/L) χαμηλότερη και η συγκέντρωση της ινσουλίνης σχεδόν διπλάσια σε σχέση με τις μη έγκυες γυναίκες. Η βασική ενδογενής παραγωγή γλυκόζης του ήπατος αυξάνεται κατά 16-30% (55,86) την 34^η-40^η εβδομάδα κύησης (83) καλύπτοντας τις ανάγκες του πλακούντα και του εμβρύου. Το ποσοστό αυτό παραμένει το ίδιο και όταν υπολογίζουμε την παραγωγή γλυκόζης σε συνάρτηση με την FFM (free fat mass) στο τέλος της κύησης (82,84). Αυτή η παραγωγή γλυκόζης αποδίδει 5-6 mg/kg/min γλυκόζης στο έμβρυο, παραγωγή που είναι μεγαλύτερη από αυτή που μετρείται στο νεογνό με 2 ώρες ζωής (83). Η αύξηση της παραγωγής της γλυκόζης εμφανίζεται ανεξάρτητα από τη σημαντική άνοδο της συγκέντρωσης νηστείας της ινσουλίνης στο τέλος της κύησης. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται, πιθανώς, στην ανάγκη του οργανισμού της μητέρας να καλύψει τις ανάγκες της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας σε οξειδωμένους υδατάνθρακες στα τελευταία στάδια της εγκυμοσύνης. Επιπλέον, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, των οποίων οι συγκεντρώσεις αυξάνονται στους τελευταίους μήνες της κύησης, ίσως προωθούν την ηπατική παραγωγή γλυκόζης δίνοντας επιπλέον ενέργεια για αυξημένη γλυκονεογένεση από την οξείδωσή τους (82).

Σε έρευνα του Cowett et al (88) παρατηρήθηκε ότι η παραγωγή γλυκόζης αυξάνεται παράλληλα με την αύξηση του βάρους της μέλλουσας μητέρας, έτσι ώστε η παραγωγή της γλυκόζης/kgf σωμα. βάρους να μην μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (86). Η ενδογενής παραγωγή της γλυκόζης παραμένει ευαίσθητη στην αύξηση της συγκέντρωσης της ινσουλίνης καθώς εξελίσσεται η κύηση, σε αντίθεση με την σταδιακή μείωση της περιφερικής ευαισθησίας της ινσουλίνης (55). Η γλυκονεογένεση αυξάνεται, επίσης, στο τέλος της εγκυμοσύνης (55).

Η αύξηση της βασικής ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης και η πρωτεόλυση είναι παρόμοια μεταξύ των ασθενών με GDM και των φυσιολογικών γυναικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το



ίδιο ισχύει και για την αύξηση της ανταπόκρισης της 1^{ης} φάσης της ινσουλίνης, μόνο που η ανταπόκριση αυτή είναι μεγαλύτερη στα άτομα της ομάδας ελέγχου (82,86,87).

Στο τέλος της εγκυμοσύνης, η επίδραση της ινσουλίνης στην ηπατική παραγωγή της γλυκόζης είναι μικρότερη στα άτομα με GDM (80%) απ' ό τι στα άτομα ελέγχου (96%) (55) εξαιτίας της υπεργλυκαιμίας που χαρακτηρίζει τον GDM (83). Ο Catalano et al (82) διαπίστωσε ότι η μειωμένη διάθεση της γλυκόζης υπό την επίδραση της ινσουλίνης προηγείται της ανάπτυξης μειωμένης απάντησης της ινσουλίνης στις γυναίκες με GDM και μάλιστα το φαινόμενο αυτό ήταν εμφανές πριν από την εγκυμοσύνη. Η σχετική μείωση της απάντησης στην 1^η φάση της ινσουλίνης, ως η πρώτη εκδήλωση της δυσλειτουργίας των β-κυττάρων, και η εξασθετισμένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης γίνονται εμφανείς μόνο μετά την προοδευτική μείωση της ευαισθησίας της ινσουλίνης στο τέλος της κύησης, προκαλώντας υπεργλυκαιμία (55).

Σε παχύσαρκες ασθενείς με GDM, παρατηρούνται παρόμοιοι ρυθμοί εμφάνισης της γλυκόζης νηστείας αλλά τα επίπεδα της ινσουλίνης είναι υψηλότερα σε σύγκριση με μη διαβητικές εγκύους (87).

Αυξημένη χρήση των υδατανθράκων

Είναι αποδεδειγμένη η αυξημένη συμμετοχή των υδατανθράκων, στον οξειδωτικό μεταβολισμό, στο τέλος της εγκυμοσύνης. Το αναπνευστικό πηλίκο 24ώρου (RQ) είναι σημαντικά υψηλότερο στο 3^ο τρίμηνο υποδηλώνοντας ότι εκείνη τη χρονική στιγμή οι υδατάνθρακες αποδίδουν το 66% των μη πρωτεϊνικών θερμίδων. Η ανεβασμένη τιμή του RQ διατηρείται και κατά τη διάρκεια του ύπνου και στο βασικό μεταβολικό ρυθμό (BMR). Ο ρυθμός οξείδωσης των υδατανθράκων ανεβαίνει στα 282g/ημέρα στην κύηση ενώ μετά τον τοκετό κατεβαίνει στα 210g/ημέρα (55).

Στο τέλος της κύησης, οι αυξημένες συγκεντρώσεις των HCS, προλακτίνης, κορτιζόλης και γλυκαγόνης ασκούν αντι-ινσουλινική και λιπολυτική δράση με σκοπό να προωθήσουν τη χρήση εναλλακτικών “καυσίμων” – ειδικά λιπαρά οξέα – από τους περιφερικούς ιστούς. Παρόλο, όμως, που αυξάνονται τα επίπεδα των λιπ. οξέων και μειώνονται αυτά της γλυκόζης, δε παρατηρείται μεγαλύτερη χρήση των λιπ. οξέων από τον οργανισμό της μητέρας ούτε μείωση του RQ αλλά αντίθετα αύξηση του μαζί με το BMR, όπως προαναφέρθηκε. Η εξήγηση για το φαινόμενο αυτό είναι η εξής: Παρόλο που μειώνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης, η παραγωγή της είναι αυξημένη διότι ένα σημαντικό μέρος της παρέχεται στο έμβρυο. Με άλλα λόγια, το υψηλό RQ αντικατροπτίζει την αυξημένη χρήση γλυκόζης από το έμβρυο, το οποίο χρειάζεται 20-25g γλυκόζης/ημέρα στο τέλος της κύησης (55).

Η παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα, η κατανάλωση οξυγόνου και το RQ είναι παρόμοια στην ομάδα ελέγχου και την ομάδα με GDM (55). Στα GDM-άτομα, όμως, η ανάκτηση του εξωγενούς χορηγούμενου άνθρακα (C) είναι μικρότερη με τη μορφή CO₂. Οι αιτίες, που πιθανολογούνται, είναι: 1) η μειωμένη υδρόλυση των τριγλυκεριδίων του πλάσματος, 2) η μειωμένη πρόσληψη ελεύθερων λιπ. οξέων και η επακόλουθη οξείδωση και 3) η αυξημένη ηπατική οξείδωση και επανεστεροποίηση των ελεύθερων λιπ. οξέων σε συνεργασία με την αυξανόμενη γλυκονεογένεση και τη σύνθεση VLDL (73).

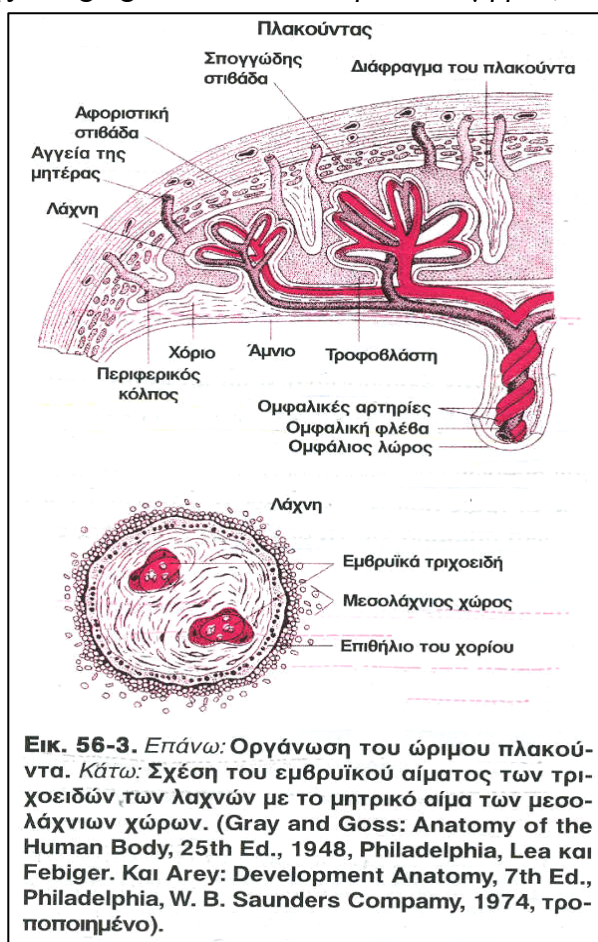
Οι ολικές απαιτήσεις σε ενέργεια, το BMR και η χρήση των υδατανθράκων και του λίπους από τον μητρικό οργανισμό δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ ασθενών με ινσουλινοθεραπεύμενο GDM και της ομάδας ελέγχου (73).

Μεταφορά γλυκόζης στον πλακούντα

Η γλυκόζη θεωρείται ως η κύρια πηγή ενέργειας του αναπτυσσόμενου εμβρύου. Επιπλέον, η γλυκόζη και τα παράγωγα που έχουν σειρά 3 ανθράκων είναι τα πρόδρομα μόρια για το γλυκογόνο, τις γλυκοπρωτεΐνες και τη γλυκερίδιο-γλυκερόλη στα τριγλυκερίδια και τα φωσφολιποειδή. Για αυτές, λοιπόν, τις συνθετικές και οξειδωτικές ανάγκες έχει υπολογιστεί ότι απαιτείται ρυθμός κατανάλωσης γλυκόζης 6 mg/kg/min από το ανθρώπινο έμβρυο, στο τέλος της κύησης, σε αντίθεση με τους ενήλικες (2 mg/kg/min). Για τη διατήρηση αυτών των εμβρυϊκών αναγκών η γλυκόζη μεταφέρεται μέσω ειδικών μεταφορέων του πλακούντα με διευκολυνόμενη διάχυση (16).

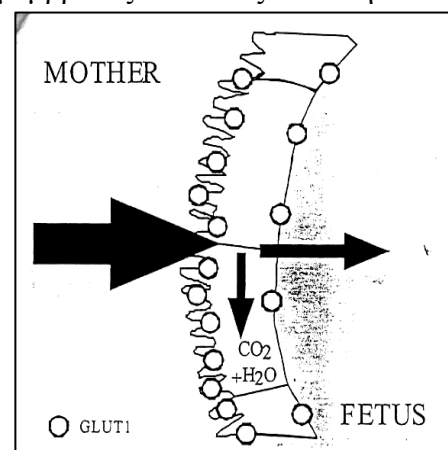
Η μεταφορά γλυκόζης μέσω του πλακούντα σχετίζεται άμεσα με: α) τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα της μητέρας, β) την πρόσληψη γλυκόζης από τη μήτρα και γ) τη διαφορά συγκέντρωσης γλυκόζης μεταξύ μητέρας-εμβρύου (16).

Οι μεταφορείς της γλυκόζης (GLUT transporters) έχουν δομή παρόμοια εκείνων που βρίσκονται στα ερυθρά αιμοσφαίρια και εντοπίζονται στην μητρική πλευρά της



μικροθηλώδους μεμβράνης της τροφο-βλάστης και την εμβρυϊκή πλευρά της βασεοπλάγιας μεμβράνης. Οι μεταφορείς αυτοί αποτελούν ένα σύστημα που εξαρτάται από την κλίση της συγκέντρωσης της γλυκόζης, εμφανίζουν εκλεκτικότητα (μεταφέρουν μόνο D-γλυκόζη) και κορεσμό (89). Δεν επηρεάζονται από την παρουσία της ινσουλίνης ή του νατρίου και επιτρέπουν την πρόσληψη γλυκόζης, τόσο από τη μητρική όσο και από την εμβρυϊκή δεξαμενή καθώς και την αμφίδρομη μεταφορά γλυκόζης μέσω του πλακούντα (16).

Υπάρχουν 5 διαφορετικά είδη GLUT στον οργανισμό, τα οποία διαφέρουν ως προς την κινητική τους, το χώρο εντοπισμού τους και τον λειτουργικό τους ρόλο. Η μεταφορά της γλυκόζης στον πλακούντα γίνεται κυρίως από τον GLUT1, ο οποίος εντοπίζεται στις μικρολάχνες της συγκυτιοτροφοβλάστη, στις βασικές μεμβράνες και στις ενδοθηλιακές μεμβράνες του πλακούντα. Η κατανομή του σε αυτούς τους ιστούς είναι ασύμμετρη. Οι GLUT2, GLUT3, GLUT4 και GLUT5 δεν εντοπίζονται ή δεν δρουν στον πλακούντα (89). Στο διπλανό σχήμα φαίνεται η διάταξη των GLUT1 και η ροή της γλυκόζης διαμέσου του πλακούντα.



Μελέτες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση γλυκόζης από τον πλακούντα ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για τη διαφορά συγκέντρωσης γλυκόζης μεταξύ μητέρας-εμβρύου. Μειώνει τη μεταφορά γλυκόζης στην εμβρυϊκή κυκλοφορία διότι τροφοδοτείται κυρίως από την δεξαμενή του εμβρύου, με συνέπεια τη σχετική εμβρυϊκή υπογλυκαιμία. Τα επίπεδα γλυκόζης στο εμβρυϊκό αίμα είναι χαμηλότερα από εκείνων του μητρικού κατά 1/3 (16).

Η μεταφορά γλυκόζης μέσω του πλακούντα δπλασιάζεται κατά το 2^ο ήμισυ της εγκυμοσύνης. Αυτή η αυξημένη ικανότητα μεταφοράς είναι αποτέλεσμα της προαναφερόμενης αύξησης της διαφοράς συγκέντρωσης γλυκόζης μεταξύ μητέρας-εμβρύου κατά 40%. Η μείωση της συγκέντρωσης οφείλεται στην αύξηση της κατανάλωσης γλυκόζης από τον πλακούντα αλλά και από το έμβρυο λόγω αύξησης της έκκρισης ινσουλίνης από το εμβρυϊκό πάγκρεας (16). Το 1^ο ήμισυ της κύησης παίζει, επίσης, σημαντικό ρόλο στην μετέπειτα ικανότητα του πλακούντα να μεταφέρει γλυκόζη διότι στη συγκεκριμένη χρονική περίοδο καθορίζεται ο αριθμός των GLUT1 μεταφορέων ο οποίος θα μείνει αμετάβλητος έως το τέλος της κύησης (90).

Η μεταφορά της γλυκόζης μεταβάλλεται στις γυναίκες με GDM και η μεταβολή αυτή επηρεάζεται από την χρήση ή όχι ινσουλίνης. Συγκεκριμένα, η έκφραση του GLUT1 στη

μεταφορά γλυκόζης είναι μειωμένη στην ομάδα των διαβητικών γυναικών λόγω της υπεργλυκαιμίας σε σύγκριση με αυτές που προσλαμβάνουν ινσουλίνη και την ομάδα ελέγχου (91). Ως αποτέλεσμα, η μεταφορά της D-γλυκόζης στην εμβρυϊκή κυκλοφορία είναι μειωμένη στην GDM ομάδα που ακολουθεί μόνο τη δίαιτα απ' ότι στην GDM ομάδα που της χορηγείται ινσουλίνη. Αντίθετα, ο μεταβολισμός του πλακούντα (χρήση της γλυκόζης στους ιστούς) δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των 2 GDM ομάδων αλλά ήταν μειωμένος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (89,91).

Τα παραπάνω αποτελέσματα αποδεικνύουν τη μεταβολή της λειτουργίας του πλακούντα κάτω από την επίδραση της χορηγούμενης ινσουλίνης, η οποία μπορεί να είναι είτε άμεση στους μεταφορείς (GLUT1), είτε έμμεση στην μητρική κυκλοφορία π.χ. μεταβολή της συγκέντρωσης της γλυκόζης ή άλλων παραγόντων στο πλάσμα. Επιπλέον, γεγονότα πριν την έναρξη της θεραπείας με ινσουλίνη, για παράδειγμα η σοβαρότητα της δυσανοχής της γλυκόζης, παίζουν ρόλο στις αλλαγές της μεταφοράς της γλυκόζης από τον πλακούντα. Η θεραπεία με ινσουλίνη τείνει να ομαλοποιεί τη πλακουντιακή μεταφορά της γλυκόζης αλλά δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο κατά πόσο είναι επικίνδυνη για το έμβρυο (92).

Στον GDM, εμφανίζεται, επίσης, μείωση της μεταφοράς της γλυκόζης ακόμα και όταν η μητρική συγκέντρωση της γλυκόζης είναι υψηλή σε σύγκριση με τη φυσιολογική εγκυμοσύνη. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στην υπεργλυκαιμία η οποία μειώνει τη παραγωγή και την δράση των GLUT1-πρωτεϊνών (89). Αυτή η μείωση της μεταφοράς γλυκόζης με τη βοήθεια του πλακούντα έχει ως σκοπό την προστασία του εμβρύου από τα μητρικά υπεργλυκαιμικά επεισόδια και ταυτόχρονα αποδεικνύει τη μικρή συσχέτιση του γλυκαιμικού ελέγχου της μητέρας με την εμφάνιση μακροσωμίας. Υποθέτουμε ότι η μακροσωμία εμφανίζεται όταν ο πλακούντας είναι ανίκανος να εκπληρώσει τον προστατευτικό του ρόλο λόγω των ιστικών διαφοροποιήσεων που δέχεται κάτω από την επίδραση του τροποποιημένου περιβάλλοντος της μήτρας της διαβητικής μητέρας (91).

Από την άλλη μεριά, η παραγωγή γαλακτικού οξέος στον πλακούντα είναι διεργασία φυσιολογικού αερόβιου μηχανισμού και όχι αποτέλεσμα υποξαιμίας. Η μητρική παραγωγή, όμως, γαλακτικού είναι μειωμένη στον GDM μόνο όταν δεν χορηγείται ινσουλίνη παρόλο που η χρήση της γλυκόζης είναι μειωμένη είτε με τη δίαιτα είτε και με την ινσουλίνη (91). Το φαινόμενο αυτό αποδεικνύει την ύπαρξη και άλλων μεταβολικών διαταραχών που επηρεάζουν τη μεταφορά γλυκόζης. Για παράδειγμα, ίσως να υπάρχει αλλαγή στο μεταβολισμό του γλυκογόνου (92).

Τέλος, στον φτωχά ελεγχόμενο GDM ο πλακούντας παχαίνει και σκληραίνει στο επίπεδο των βασικών μεμβρανών ενώ μειώνεται η αγγειοποίηση στις λάχνες ανεξάρτητα από τη μεταγενέστερη χρήση ινσουλίνης, γεγονός που αποδεικνύει ότι οι ιστολογικές αλλαγές λαμβάνουν χώρα από την αρχή της διαβητικής κύησης (92).

2. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

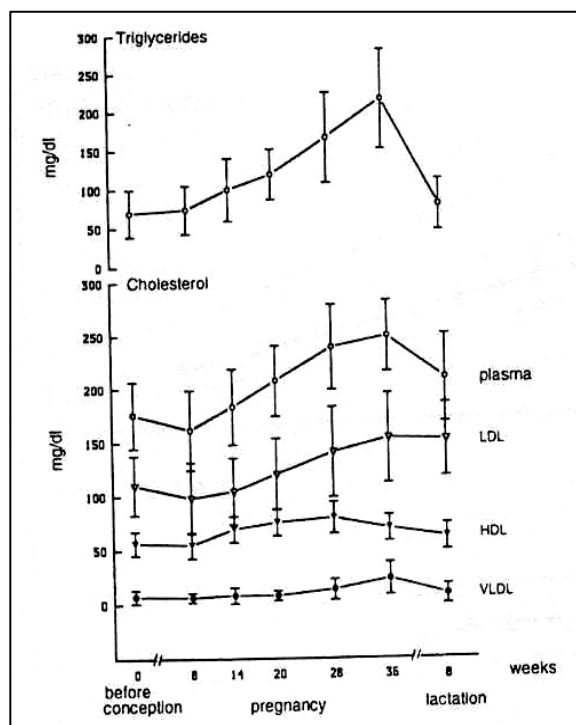
Οι αλλαγές στον ηπατικό και λιπώδη μεταβολισμό μεταβάλλουν τις συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων, των λιπαρών οξέων, της χοληστερόλης και των φωσφολιποειδών. Μετά από μία αρχική μείωση, στις πρώτες 8 εβδομάδες κύησης, εμφανίζεται σταθερή αύξηση των τριγλυκεριδίων, των λιπ. οξέων, της χοληστερόλης, των λιποπρωτεϊνών και των φωσφολιποειδών (83). Στην αρχή της εγκυμοσύνης, τα υψηλά επίπεδα των οιστρογόνων, της προγεστερόνης και της ινσουλίνης οδηγούν σε αυξημένη σύνθεση λίπους, σε υπερτροφία των λιπωδών κυττάρων και στην παρεμπόδιση της λιπόλυσης με αποτέλεσμα την υπερτριγλυκεριδαιμία (55,83).

Η χοληστερόλη χρησιμοποιείται από τον πλακούντα για τη σύνθεση στεροειδών ενώ τα λιπ. οξέα χρησιμοποιούνται για την πλακουντιακή οξείδωση και το σχηματισμό μεμβρανών. Οι αλλαγές στην ολική χοληστερόλη αντικατροπίζονται στα διάφορα κλάσματα των λιποπρωτεϊνών. Η χοληστερόλη της HDL αυξάνεται από την 12^η εβδομάδα κύησης, ως ανταπόκριση στα οιστρογόνα, και παραμένει σε υψηλά επίπεδα ως το τέλος της εγκυμοσύνης.

Η HDL₃ παραμένει σταθερή καθώς εξελίσσεται η κύηση ενώ η HDL₂ ανεβαίνει σε 2πλάσια επίπεδα στο 1^ο μισό της κύησης και σταδιακά χαμηλώνει (93). Η ολική και η LDL-χοληστερόλη μειώνονται αρχικά αλλά στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο αυξάνονται ενώ επιστρέφουν στις φυσιολογικές τιμές τους μετά το τοκετό. Το ίδιο ισχύει και για τα φωσφολιπίδια (83,94).

Η VLDL και τα τριγλυκερίδια μειώνονται τις πρώτες 8 εβδομάδες και κατόπιν οι συγκεντρώσεις τους έχουν ανοδική τάση έως το τέλος της κύησης. Στη 2^η φάση της εγκυμοσύνης, η κάθαρση της VLDL μεταβάλλεται εξαιτίας της μειωμένης δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) στο ήπαρ και το λιπώδη ιστό αλλά και

λόγω της αυξημένης δραστηριότητας του πλακούντα. Σε κατάσταση θρέψης, η ηπατική LPL είναι χαμηλή αλλά αυξάνεται με τη νηστεία, κατά την οποία ανεβαίνει και η παραγωγή λιπ.



Τιμές τριγλυκεριδίων και χοληστερόλης στο πλάσμα και κλασμάτων λιποπρωτεϊνών πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την κύηση

οξέων και κετονών ώστε να καλυφθεί η χαμηλή προσφορά γλυκόζης στο έμβρυο (55). Η μειωμένη δραστηριότητα της LPL είναι ακόμα εντονότερη στα άτομα με κακό γλυκαιμικό έλεγχο στον GDM. Η κατάσταση αυτή έχει ως αποτέλεσμα τον εμπλουτισμό των LDL και HDL με τριγλυκερίδια οδηγώντας σε υπερλιπιδαιμία (73,93,95). Οι προαναφερόμενες αλλαγές στα λίπη φαίνονται δυοοπτικά στο διπλανό διάγραμμα.

Οι απολιποπρωτεΐνες είναι βασικά συστατικά των λιποπρωτεϊνών. Συγκεκριμένα, η apo-B 100 αποτελεί μέρος των VLDL και LDL και εμφανίζει άνοδο κατά 56% στο 3^ο τρίμηνο. Αντίθετα, η Lp(a) είναι συστατικό της LDL και εμφανίζει μείωση των επιπέδων της στην εγκυμοσύνη. Τέλος, η Apo A-1 αποτελεί μέρος της HDL και αυξάνεται κατά 32-36% το 3^ο τρίμηνο (93,94).

Οι αλλαγές στο μεταβολισμό των λιπών προωθούν τη συσσώρευση λίπους στις αποθήκες της μητέρας στην αρχή και τη μέση της εγκυμοσύνης ενώ στο τέλος ενθαρρύνουν την κινητοποίηση των λιπών. Στα αρχικά στάδια της κύησης, η άνοδος των οιστρογόνων, της προγεστερόνης και της ινσουλίνης ευνοούν την αποθήκευση των λιπών και εμποδίζουν την λιπόλυση. Τα οιστρογόνα βοηθούν στην σύνθεση της VLDL, που είναι ο βασικός μεταφορέας των τριγλυκεριδίων (93). Η δραστηριότητα της LPL στον λιπώδη ιστό της μηριαίας περιοχής -και όχι της κοιλιακής- είναι αυξημένη στην 8^η-11^η εβδομάδα. Η λιπόλυση, ως απάντηση στις κατεχολαμίνες, είναι αισθητά υψηλότερη στη κοιλιακή απ' ότι στη μηριαία περιοχή. Τα κύτταρα του μηρού είναι ουσιαστικά ανεπηρέαστα από της κατεχολαμίνες της εγκυμοσύνης (55).

Στο τέλος της εγκυμοσύνης, η HCS προωθεί την λιπόλυση και την κινητοποίηση των λιπών με αποτέλεσμα την αύξηση, στο πλάσμα, των συγκεντρώσεων των λιπ. οξέων και της γλυκερόλης (83). Η μεταβολή από μία αναβολική σε μία καταβολική κατάσταση δικαιολογείται από την χρησιμοποίηση των λιπιδίων ως μορφή ενέργειας από τη μητέρα ενώ τα αμινοξέα και οι υδατάνθρακες χρησιμοποιούνται από το έμβρυο. Μετά από παρατεταμένη νηστεία (48 ώρες) αλλά και μικρότερης χρονικής διάρκειας (18 ώρες), εμφανίζεται γρήγορη αλλαγή του μητρικού μεταβολισμού σε οξείδωση των λιπών με ταυτόχρονη ανάπτυξη κετονών. Η μείωση, στο πλάσμα, των συγκεντρώσεων της γλυκόζης, της ινσουλίνης και της αλανίνης καθώς και η αύξηση των λιπ. οξέων και του β-υδροξυβουτυρικού οξέος εμφανίζονται πολύ νωρίτερα στην έγκυο γυναίκα σε σχέση με τη μη έγκυο. Η λιπόλυση και η κετογένεση δίνουν την δυνατότητα στην έγκυο να χρησιμοποιεί τα αποθηκευμένα λιπίδια για να καλύπτει τις ενεργειακές ανάγκες της και να ελαχιστοποιεί τον πρωτεϊνικό καταβολισμό (55).

Τα τριγλυκερίδια ανεβαίνουν σταδιακά 2-4 φορές ως το τέλος της κύησης φτάνοντας περίπου τα 300 mg/dl και πέφτοντας ξανά στα φυσιολογικά επίπεδα 6 εβδομάδες μετά τον

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΩΝ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΙΝΩΝ ΚΑΙ ΑΠΟΛΙΠΟΠΡΩΤΕΙΝΩΝ ΜΕΤΑΞΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΕΓΚΥΩΝ ΣΤΗΝ 36^H ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΥΗΣΗΣ

	ΜΕΣΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ (mg/dl)		
	36 ^η εβδομαδα κύησης	Ομάδα ελέγχου	% Αλλαγή
Ολικά τριγλυκερίδια	222(60)	59(19)	+376
Ολική χοληστερόλη	251(32)	171(26)	+176
VLDL			
Τριγλυκερίδια	107(41)	33(14)	+324
LDL			
Τριγλυκερίδια	72(21)	14(10)	+514
Χοληστερόλη	161(39)	104(23)	+154
Apo A-I	84(23)	61(10)	+138
HDL			
Τριγλυκερίδια	29(9)	2(6)	+1450
Χοληστερόλη	64(9)	56(12)	+114
Apo A-I	164(16)	128(23)	+128

τοκετό (93,94). Η άνοδος αυτή δικαιολογείται από την αύξηση της περιεκτικότητας των VLDL σε τριγλυκερίδια από την 36^η εβδομάδα κύησης και μετά (83).

Ο μη ινσουλινοθεραπευόμενος GDM παρουσιάζει μία κατάσταση δυσλιπιδαιμίας (υπερτριγλυκεριδαμία) λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη (95,96). Καθώς εξελίσσεται η κύηση, οι γυναίκες με GDM έχουν υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων και χαμηλότερη συγκέντρωση LDL-χοληστερόλης απ' ότι οι φυσιολογικές έγκυοι. Η ολική χοληστερόλη, η HDL-χοληστερόλη και οι απο-λιποπρωτεΐνες δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της GDM-ομάδας (55). Τα αυξημένα επίπεδα των λιπών, ειδικά στο τέλος της κύησης, αυξάνουν την ηπατική παραγωγή γλυκόζης αποδίδοντας τις απαραίτητες ενεργειακές ανάγκες για αυξημένη γλυκονεογέννεση από την οξείδωση των λιπών (82).

Σύμφωνα με έρευνα του 1997 (73), οι γυναίκες με GDM χαρακτηρίζονται από χαμηλότερη οξειδωση των εξωγενών τριγλυκεριδίων. Ο μηχανισμός δεν είναι ξεκάθαρος αλλά πιθανολογείται πως στηρίζεται από: 1) τη μειωμένη λιπόλυση, 2) τη μειωμένη πρόσληψη λιπ. οξέων και την επακόλουθη οξειδωση και 3) την αυξημένη ηπατική οξειδωση και εστεροποίηση των λιπαρών οξέων με την υποστήριξη της αυξημένης σύνθεσης της VLDL.

Τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης, στα άτομα με GDM, διατηρούνται και μετά τον τοκετό και αναστέλλουν την οξειδωση των λιπ. οξέων. Υπάρχει ένδειξη ότι η ίδια η θεραπεία με ινσουλίνη επηρεάζει την οξειδωση. Υπολογίζεται ότι η ινσουλίνη μειώνει την οξειδωση των λιπ. οξέων κατά 51%, τη λιπόλυση κατά 71% ενώ παρεμποδίζει παντελώς την επανεστεροποίηση των εξωγενών λιπ. οξέων (73). Η μειωμένη οξειδωση των εξωγενών λιπών αντισταθμίζεται από τις ενδοκυττάριας αποθήκες λιπών στην οξειδωση των λιπών ολόκληρου του οργανισμού επειδή αυτή δεν διαφέρει μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και GDM-ατόμων. Οι επιστήμονες υποστηρίζουν ότι η χαμηλότερη οξειδωση στα εξωγενή (διαιτητικά) τριγλυκερίδια, στον GDM, επιτρέπει σε μεγαλύτερη ποσότητα τριγλυκεριδίων να διατεθεί στην εμβρυοπλακουντιακή μονάδα. Τα λιπ. οξέα, που προέρχονται από τα μητρικά τριγλυκερίδια, διαπερνούν τον πλακούντα και μπορούν να συμβάλλουν στην ανάπτυξη μακροσωμίας (55, 73).

Τα επίπεδα των ελεύθερων λιπ. οξέων είναι υψηλότερα στον GDM. Παρόλο, όμως, που οι συγκεντρώσεις τους μειώνονται μεταγενετικά, η ελάττωση αυτή είναι μικρότερη και καθυστερημένη σε σχέση με τη φυσιολογική έγκυο. Τα βασικά επίπεδα των τριγλυκεριδίων είναι, επίσης, αυξημένα στον GDM ανάλογα και με το βαθμό της υπεργλυκαιμίας νηστείας. Όσον αφορά τη χοληστερόλη, δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών γυναικών (83).

Σε έρευνα του Winjendran et al (97) το 1999, γίνεται για πρώτη φορά αναφορά για τις αλλαγές στα φωσφολιπίδια και τα αμινοξέα του μητρικού πλάσματος στον GDM. Σύμφωνα με τον ερευνητή, η γλυκοζυλιωμένη αιμογλουβίνη -που αποτελεί δείκτη υπεργλυκαιμίας- είναι αντιστρόφως ανάλογη του αραχιδονικού (20:4n-6) στην ομάδα ελέγχου και θετικά συσχετιζόμενη στην GDM-ομάδα. Επίσης, το BMI ήταν αρνητικά συσχετιζόμενο με το δοκοεξανοϊκό οξύ (22:3n-3) στις διαβητικές και μη διαβητικές εγκύους με BMI<30 Kgr/m² ενώ στις παχύσαρκες γυναίκες ο συσχετισμός αυτός δεν ισχύει. Γιατί μας ενδιαφέρουν οι παραπάνω διαπιστώσεις για τις διατροφικές συστάσεις των λιπιδίων; Επειδή τα πολυακόρεστα λιπ. οξέα (PUFA) μακράς αλυσού είναι απαραίτητα για την εμβρυϊκή

ανάπτυξη και επειδή η μητρική παροχή αμινοξέων είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, η επαρκής διατροφική παροχή τους πρέπει να εξασφαλιστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (98).

Μεταφορά λιπιδίων από τον πλακούντα

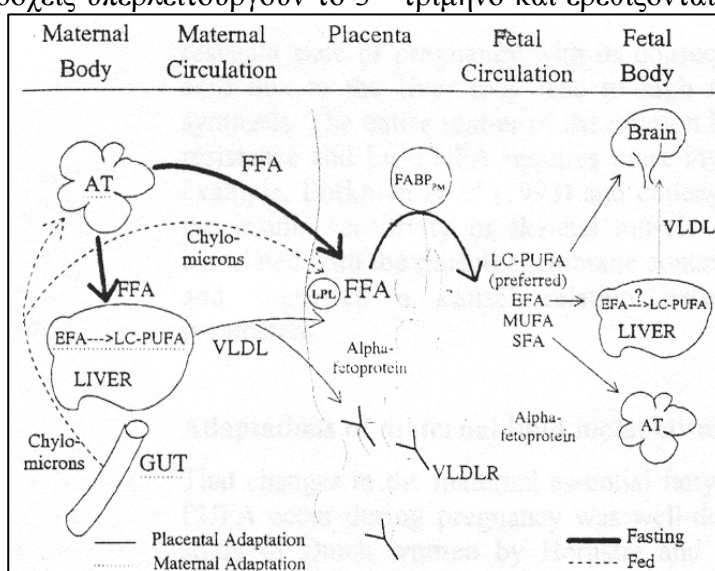
Ο ανθρώπινος πλακούντας μεταφέρει λιπίδια με ταχύτατους ρυθμούς. Στο τελειόμηνο έμβρυο η αποθήκη λίπους αποτελεί το 18% του σωμα. βάρους. Η εναπόθεση αυξάνεται κατά το 2^ο ήμισυ της κύησης αλλά δεν είναι γνωστό εάν το γεγονός αυτό οφείλεται σε αυξημένη ικανότητα σύνθεσης λίπους από το έμβρυο ή σε αυξημένη μεταφορά λιπαρών οξέων από τη μητέρα στο έμβρυο (16).

Τα λίπη φτάνουν στον πλακούντα με τη μορφή τριγλυκεριδίων, ελεύθερων λιπ. οξέων, που προέρχονται από την λιπόλυση του λιπώδη ιστού, και φωσφολιπιδίων, που μεταφέρονται με τις VLDL και τα χυλομικρά. Τα τριγλυκερίδια δεν μεταφέρονται διαμέσου του πλακούντα αλλά υδρολύονται σε ελεύθερα λιπ. οξέα και γλυκερόλη από την λιποπρωτεϊνική λιπάση (99).

Τα λίπη μεταφέρονται στο έμβρυο μέσω του πλακούντα με 3 μηχανισμούς: 1. Άμεση μεταφορά λιπ. οξέων με τη βοήθεια ειδικών πρωτεϊνών μεταφοράς (FABP_{PM}-plasma membrane Fatty Acid Binding Protein), 2. Εξειδικευμένη μεταφορά PUFA μακράς αλύσου από την α-εμβρυοπρωτεΐνη (α-fetoprotein). Η πρωτεΐνη αυτή βρίσκεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στο εμβρυϊκό αίμα και στον μεσοφλέβιο χώρο και όχι στο μητρικό αίμα 3. Μεταφορά με τη βοήθεια της VLDL και των υποδοχέων της που βρίσκονται σε υψηλή συγκέντρωση στο πλακούντα. Οι υποδοχείς υπερλειτουργούν το 3^ο τρίμηνο και ερεθίζονται από την παρουσία ινσουλίνης, camp και clofibrate (99).

Τα ελεύθερα λιπ. οξέα μετά την είσοδό τους στον πλακούντα είτε μεταφέρονται απευθείας στο έμβρυο είτε χρησιμοποιούνται για σύνθεση τριγλυκεριδίων, εστεροποίηση χοληστερόλης, παραγωγή ενέργειας μέσω οξείδωσης και βιοσύνθεση μεμβρανών. Οι παράγοντες που ρυθμίζουν

τη μεταφορά λιπιδίων μέσω του πλακούντα στο έμβρυο δεν είναι απολύτως γνωστοί. Ρυθμιστικός παράγοντας πιστεύεται πως είναι η συγκέντρωση των ελεύθερων λιπ. οξέων της



μητέρας (16). Στο παραπάνω σχήμα φαίνεται σχηματικά η ροή των λιπιδίων μέσα στο μητρικό οργανισμό κατά τη διάρκεια της κύησης.

Σε εγκύους με GDM, αυξάνεται η συγκέντρωση των ελεύθερων λιπ. οξέων στο μητρικό πλάσμα. Αυξάνεται, επίσης, και η συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων εντός του πλακούντα παίζοντας με αυτό τον τρόπο το ρόλο “αποθήκης” λιπιδίων για τον μητρικό οργανισμό. Ταυτόχρονα, όμως, τα τριγλυκερίδια διέρχονται από τον πλακούντα στο έμβρυο σε μικρό ποσοστό προστατεύοντάς το από τις υπερλιπιδαιμικές καταστάσεις. Ο διαβήτης, γενικά, επηρεάζει αρνητικά την ποσότητα των λιπών που μεταφέρονται από την πρωτεΐνη μεταφοράς του πλακούντα. (16,95).

Κετονικά σώματα

Όταν η παροχή των ημερήσιων θερμίδων και η ποσότητα των υδατανθράκων είναι ελλειπείς στο διαιτολόγιο, τότε η έγκυος (ιδίως η διαβητική) εμφανίζει άνοδο των κετονικών σωμάτων στο αίμα της (58,98). Τα κετονικά σώματα (β-υδροξυβουτυρικό, ακετοακετικό, ακετόνη), που προέρχονται από την οξείδωση λιπ. οξέων στο ήπαρ της μητέρας, διασχίζουν τον πλακούντα με ευχέρεια και φτάνουν στο έμβρυο σε συγκεντρώσεις όμοιες με εκείνες της μητρικής κυκλοφορίας. Η σύνθεση των κετονικών σωμάτων στο έμβρυο αρχίζει από τη 10^η εβδομάδα κύησης αλλά είναι χαμηλή και οφείλεται στα σχετικά χαμηλά επίπεδα γλυκαγόνης και επομένως στη σχετική ανενεργό υδροξυμεθυλγλουτάρυλ-CoA συνθετάση. Αντίθετα, η οξείδωση των κετονικών σωμάτων είναι δυνατόν να είναι ταχεία εξαιτίας της χαμηλής διαιτητικής πρόσληψης υδατανθράκων. Στη περίπτωση αυτή, η χαμηλή συγκέντρωση γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα οδηγούν σε μητρική κετοναιμία παρέχοντας κατ’ αυτό τον τρόπο ένα εναλλακτικό καύσιμο (98). Έχει αποδειχθεί ότι ο εμβρυϊκός εγκέφαλος είναι δυνατόν να χρησιμοποιήσει κετόνες ως καύσιμο (16). Κετονουρία αναπτύσσεται στο 10-20% των κυήσεων μετά από ολονύχτια νηστεία, με σκοπό να προστατέψει το έμβρυο από την έλλειψη γλυκόζης (7,62).

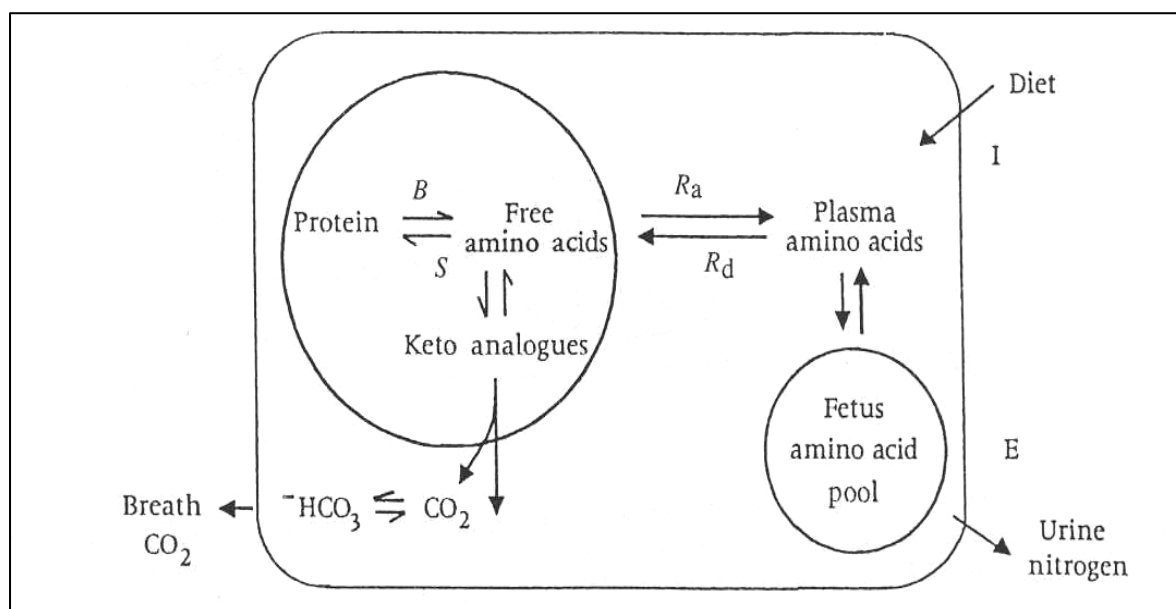
Η παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων κετονών δεν είναι άμοιρη συνεπειών, ιδίως εάν συμβεί την περίοδο διπλασιασμού των κυττάρων ή στην οργανογένεση. Έχει αποδειχθεί ότι οι κετόνες αναστέλλουν την *de novo* σύνθεση πυριμιδίνης και πουρίνης στα αναπτυσσόμενα κύτταρα του εγκεφάλου, εύρημα το οποίο ενδεχομένως σχετίζεται με την παρατήρηση ότι η μητρική κετονουρία, κατά τη διάρκεια διαβητικής εγκυμοσύνης, συνδυάζεται με πτώση του διανοητικού πηλίκου του παιδιού, που παρατηρείται σε ηλικία 3-5 ετών (16,74).

Η κετονουρία αποφεύγεται με δίαιτες 1500-1800 Kcal όπου βελτιώνουν το γλυκαιμικό έλεγχο χωρίς την ανάπτυξη κετονικών σωμάτων (60,62), με χρήση ινσουλίνης ή σε κάποιες γυναίκες με ένα snack στις 3 π.μ. (π.χ. 1 ποτήρι γάλα) (60).

3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Οι μεταβολές στον πρωτεϊνικό μεταβολισμό είναι πολύπλοκες και συμβαίνουν σταδιακά καθώς εξελίσσεται η εγκυμοσύνη ώστε να επιτυγχάνεται συνεχή παροχή αζώτου και σύνθεση πρωτεϊνών για την εμβρυϊκή ανάπτυξη (69).

Η πρωτεΐνη όλου του οργανισμού μπορεί να θεωρηθεί ως μία δυναμική οντότητα (βλέπε σχήμα) με συνεχή ροή υποστρώματος και προϊόντων της σύνθεσης και του καταβολισμού. Ο ενδοκυττάριος καταβολισμός των πρωτεϊνών προκαλεί απελευθέρωση αμινοξέων που είναι πρόδρομοι σύνθεσης νέων πρωτεϊνών. Το σύνολο των ενδοκυττάριων αμινοξέων βρίσκεται σε ισορροπία με τα εξωκυττάρια αμινοξέα του πλάσματος ελεγχόμενα στη μεταφορά από τη μεμβράνη μέσω των ατομικών τους χαρακτηριστικών. Άλλη πηγή των εξωκυττάριων αμινοξέων είναι τα αμινοξέα των πρωτεϊνών από τη διατροφή. Η πρωτεΐνη καταβολίζεται και οξειδώνεται και το προϊόντα αποβάλλονται από το σώμα είτε σαν άζωτο (π.χ. ουρία) είτε σαν διοξείδιο του άνθρακα στον εκπνεόμενο αέρα (100).



Στη διάρκεια της κύησης, το έμβρυο συμμετέχει στην αυξημένη ανάγκη της μητέρας δημιουργώντας ροή μεταφοράς αμινοξέων μέσω του πλακούντα. Με βάση έρευνες, όπου υπολογίστηκε ο ρυθμός τρανσαμίνωσης της λευκίνης (διακλαδισμένο αμινοξύ, βασική πηγή αζώτου στα αμινοξέα του κύκλου ουρίας) και ο ρυθμός σύνθεσης της ουρίας, οι επιστήμονες

κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι στην εγκυμοσύνη συμβαίνουν προσαρμογές στο μητρικό μεταβολισμό πολύ πριν συμβεί οποιαδήποτε σημαντική αλλαγή στη ποσότητα εναποθήκευσης αζώτου στο έμβρυο. Οι συνολικές αυξημένες ανάγκες που εμφανίζονται στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών και του αζώτου της μητέρας δεν μπορούν να αποδοθούν αποκλειστικά στο έμβρυο διότι οι ανάγκες του σε άζωτο είναι μικρές (100).

Το 20-30% του συνολικού βάρους της μητέρας αποτελείται από το βάρος του εμβρύου, τον πλακούντα και το αμνιακό υγρό. Το υπόλοιπο 70-80% αντιπροσωπεύει τους ιστούς της μητέρας (μήτρα, μαστοί, αίμα, μύες, λιπώδης ιστός, εξωκυττάριο υγρό). Οι υπολογισμοί αυτοί είναι πρόχειροι και δεν περιλαμβάνουν τις ανατομικές αλλαγές που πραγματοποιούνται σε άλλα όργανα όπως το ήπαρ, τα νεφρά και η καρδιά, των οποίων το μέγεθος αυξάνεται κατά τη διάρκεια της κύησης (100).

Οι γυναίκες προσλαμβάνουν 4 φορές περισσότερο άζωτο στο τέλος της εγκυμοσύνης σε σύγκριση με την αρχή αλλά και τις γυναίκες που δεν είναι έγκυοι. Υπολογίζεται ότι μεταξύ 20^{ης} και 40^{ης} εβδομάδας κύησης η κατακράτηση αζώτου είναι περίπου 1.3 g/ημέρα έναντι 0.5 g/ημέρα του 1^{ου} τριμήνου, δηλαδή λίγο παραπάνω από την προβλεπόμενη (1 g/ημέρα). Οι επιστήμονες θεωρούν ότι τα επιπλέον 0.3g η μητέρα τα χρησιμοποιεί για την εναπόθεσή τους στους δικούς της ιστούς (69). Αρχικά, παρατηρείται μείωση της σύνθεσης της ουρίας και της κινητικότητας του αζώτου της λευκίνης αλλά στο 2^ο τρίμηνο αυξάνεται ο μεταβολισμός της λευκίνης μαζί με τις εμβρυϊκές ανάγκες ενώ στο 3^ο τρίμηνο έχουμε ξανά μείωση του μεταβολισμού παρόλο που συνεχίζεται η ανάπτυξη του εμβρύου (100).

Από τον ομφάλιο λώρο περνούν και εναποτίθενται στο έμβρυο $\approx 120 \text{ mg N/kg}\cdot\text{d}$ από το σύνολο των $450 \text{ mg N/kg}\cdot\text{d}$. Σε σχέση με το συνολικό σωματικό βάρος της μητέρας, το έμβρυο προσλαμβάνει $<1 \text{ mg N/kg}\cdot\text{h}$ και παράγει ουρία με ρυθμό $0.2 \text{ mg N/kg}\cdot\text{h}$ (101). Υπολογίζεται ότι στην έγκυο εναποθέτονται συνολικά 90g αζώτου ή 550g πρωτεΐνης (100).

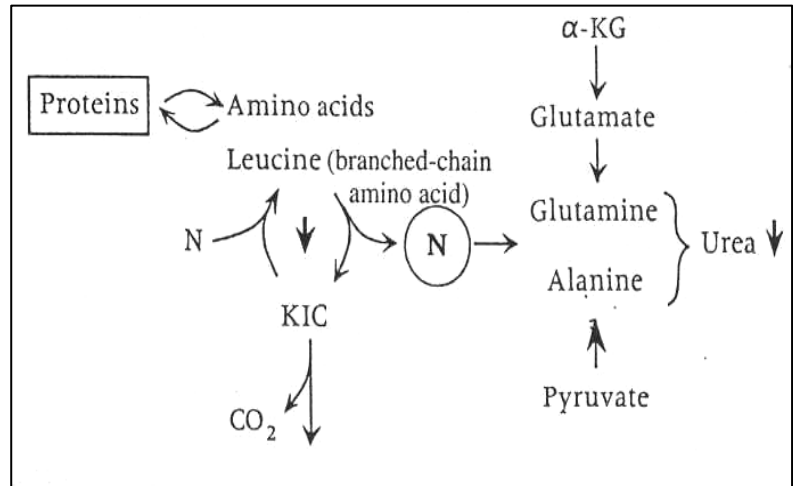
Δεν υπάρχει κάποια ένδειξη ότι ο μητρικός οργανισμός αποθηκεύει άζωτο στην αρχή της κύησης ώστε να το χρησιμοποιήσει στο τέλος. Επίσης, η αυξημένη κατακράτηση οφείλεται στη μειωμένη αποβολή του αζώτου της ουρίας από τα ούρα (1.5g αζώτου λιγότερο απ' ότι στην αρχή της εγκυμοσύνης) (69).

Η ποσοτική εκτίμηση της σύνθεσης και αποβολής της ουρίας αποτελεί μέτρο της απώλειας αζώτου και του πρωτεϊνικού καταβολισμού και της οξείδωσης (100). Η μείωση της αποβολής αζώτου από τα ούρα οφείλεται σε μείωση της παραγωγής ουρίας στη κύηση κατά 30% στην αρχή και 45% στο τέλος. Επιπλέον, παρουσιάζεται μεγαλύτερη μείωση στις συγκεντρώσεις των αμινοξέων του κύκλου της ουρίας (π.χ. κιτρουλίνη, ορνιθίνη και

αργινίνη) στην κύηση σε σχέση με τις μη εγκύους τόσο σε κατάσταση νηστείας όσο και μεταγευματικά. Η αλανίνη, ως βασική πηγή της ηπατικής παραγωγής ουρίας, έχει χαμηλότερες συγκεντρώσεις στις εγκύους (69).

Στο διπλανό σχήμα απεικονίζεται συνοπτικά ο μεταβολισμός του αζώτου κατά τη διάρκεια της κύησης.

Η απέκκριση άλλων παράγωγων του αζώτου (π.χ. αμμωνία, κρεατινίνη και ουρικό οξύ) εμφανίζει άνοδο, επίσης, κατά τη διάρκεια της



κύησης με μεγαλύτερο ρυθμό στο τέλος. Το φαινόμενο αποδίδεται σε αύξηση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης. Στην 16^η εβδομάδα κύησης, η κάθαρση της ινσουλίνης ανεβαίνει κατά 50%! Επειδή ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης ανεβαίνει χωρίς ταυτόχρονη άνοδο της παραγωγής της κρεατινίνης και της ουρίας, οι συγκεντρώσεις αυτών των ουσιών μειώνονται στο πλάσμα. (69).

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι συγκεντρώσεις των περισσότερων αμινοξέων είναι χαμηλές. Η αιτιολογία είναι η δράση ορμονών και ο μεγάλος βαθμός διασποράς τους: μεταφορά μεγάλης ποσότητας αμινοξέων στο έμβρυο, αλλαγές στη πέψη των πρωτεϊνών και στην απορρόφηση των αμινοξέων, νεφρική απέκκριση και αυξημένη γλυκονεογένεση. Η χρήση της γλυκόζης από τον μητρικό οργανισμό είναι αυξημένη στην κύηση με αποτέλεσμα τις περιόδους νηστείας να υπάρχει αύξηση της ηπατικής γλυκονεογένεσης οδηγώντας σε μειωμένα επίπεδα τα γλυκογονικά αμινοξέα (αλανίνη, σερίνη, θρεονίνη, γλουταμίνη και γλουταμινικό οξύ).

ΠΙΝΑΚΑΣ: Συγκεντρώσεις αλανίνης και αμινοξέων κύκλου ουρίας στην αρχή (10-20 εβδ.) της κύησης, στο τέλος (30-40 εβδ.) της κύησης και σε μη έγκυους						
Αμινοξέα	Αρχή κύησης		Τέλος κύησης		Μη έγκυοι	
	Νηστεία	60΄μετ αγευμ.	Νηστεία	60΄μετα γευμ.	Νηστεία	60΄μετα γευμ.
Αλανίνη	μmol/L 321±5	376±1	321±4	392±68	407±66	517±29
	8	00	7			
Κιτρουλίνη	24±6	24±3	29±9	29±8	43±11	33±6
Ορνιθίνη	23±5	24±6	21±4	23±4	50±4	51±6
Αργινίνη	51±10	53±14	39±8	50±15	79±10	97±14
ΣΥΝΟΛΟ	2534±	2490±	2294±	2520±3	3009±3	3252±2
	334	400	256	96	12	51

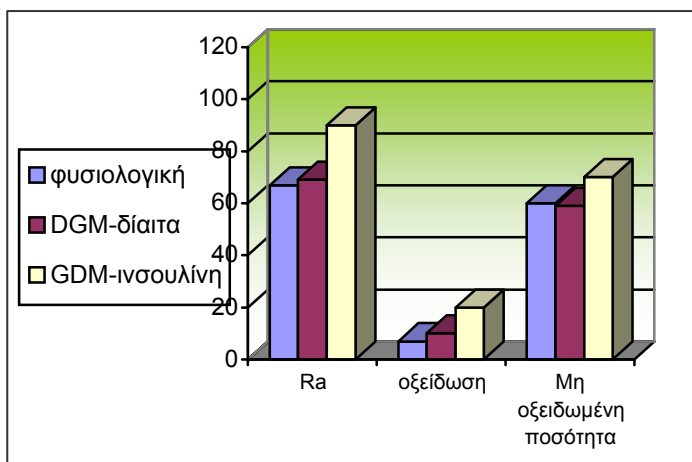
Με δεδομένα ότι ο λόγος ινσουλίνης/γλυκαγόνης αυξάνει καθώς εξελίσσεται η κύηση και ότι η γλυκονεογένεση προωθείται από το χαμηλό λόγο ινσουλίνης/γλυκαγόνης, είναι απίθανο η μείωση των επιπέδων των αμινοξέων να οφείλεται στον αυξανόμενο ρυθμό της γλυκονεογένεσης. Επιπρόσθετα, παρά τις αυξανόμενες εμβρυϊκές ανάγκες για γλυκόζη, η υποαμινοξυαιμία παραμένει σταθερή υποδηλώνοντας τους αυξανόμενους ρυθμούς γλυκονεογένεσης στην εγκυμοσύνη (69,100).

Οι παραπάνω αλλαγές στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών ευνοούν την αποθήκευση του αζώτου. Η μείωση της ολικής απέκκρισής του υποδηλώνει πως τα αμινοξέα χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση νέων ιστών. Η ολική συγκέντρωση των αμινοξέων του πλάσματος μειώνεται κατά 15-25%, αντανακλώντας την αυξημένη απορρόφησή τους από τον πλακούντα. Επιπρόσθετα, η μητρική οξείδωση των διακλαδισμένων αμινοξέων για ενέργεια μειώνεται στο τέλος της κύησης, αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο την ποσότητα της ενέργειας που μπορεί να αποδοθεί στο έμβρυο (69).

Μετά την κατανάλωση μικτού γεύματος, η μειωμένη ανταπόκριση των αμινοξέων του πλάσματος στην αύξηση της διατροφικής πρόσληψης υποδηλώνει αυξημένη σπλαχνική χρησιμοποίηση των αμινοξέων (100). Η αύξηση της συγκέντρωσης των αμινοξέων είναι μικρότερη και συντομότερης χρονικής διάρκειας, στην αρχή αλλά και το τέλος της κύησης σε σχέση με τις μη εγκύους. Άρα, αποδεικνύεται ότι η υποαμινοξυναιμία οφείλεται στη μειωμένη χορήγηση υποστρώματος και στην ηπατική γλυκονεογένεση και όχι στην γλυκονεογένεση από μόνη της (69).

Στον καλά ελεγχόμενο GDM, ο ρυθμός σύνθεσης της ουρίας είναι ο ίδιος με την ομάδα ελέγχου. Το γεγονός αυτό αποδεικνύει ότι ο πρωτεϊνικός μεταβολισμός δεν επηρεάζεται από τον διαβήτη αρκεί να ακολουθείται η κατάλληλη διατροφική αγωγή (87,101).

Σε έρευνα του Kalhan S.C. et al (102), η GDM-ομάδα εμφάνισε αλλαγές στο μεταβολισμό της λευκίνης κατά τη διάρκεια νηστείας. Οι γυναίκες που έκαναν χρήση ινσουλίνης είχαν την μεγαλύτερη



απόκλιση, αποκαλύπτοντας τον αυξημένο ρυθμό πρωτεϊνικού καταβολισμού και αποκαρβοξυλίωσης της λευκίνης (βλ. διπλανό σχήμα) (103).

Η ινσουλίνη επηρεάζει κυρίως τα επίπεδα των διακλαδισμένων αμινοξέων (λευκίνη, ισολευκίνη, βαλίνη). Για το λόγο αυτό, μετά το γεύμα, οι συγκεντρώσεις αυτών των αμινοξέων είναι υψηλότερες στις GDM-εγκύους σε σύγκριση με τις υγιείς, και εξαρτώνται από τη σοβαρότητα της νόσου (83,104).

Τα επίπεδα των γλυκονεογενετικών πρόδρομων ουσιών (αλανίνη, σερίνη) είναι παρόμοια με αυτά της φυσιολογικής εγκυμοσύνης (83).

Η ποσότητα των αμινοξέων σερίνη, λυσίνη, προλίνη, ορνιθίνη και αργινίνη της κυκλοφορίας σχετίζεται με το βάρος γέννησης του εμβρύου (103). Ο συσχετισμός αυτός, όμως, δεν είναι απόλυτος διότι ορισμένα από αυτά τα αμινοξέα, π.χ. σερίνη, δεν μεταφέρονται στο έμβρυο σε μεγάλες ποσότητες. Η υπεραμινοξυναιμία έχει επίδραση στην εμβρυϊκή ομοιοστάση, με αποτέλεσμα τα αμινοξέα που μεταφέρονται μέσω του πλακούντα στο έμβρυο να ενισχύουν την παραγωγή ινσουλίνης και να οδηγούν στη μακροσωμία (83,100).

Μεταφορά αμινοξέων από τον πλακούντα

Τα αμινοξέα μεταφέρονται ενεργητικά, μέσω του πλακούντα, από τη μητέρα στο έμβρυο, με αντικειμενικό στόχο τη διατήρηση των επιπέδων των αμινοξέων στο έμβρυο 1.1-4.3 φορές παραπάνω εκείνων της μητρικής κυκλοφορίας. Τα L-αμινοξέα μεταφέρονται ταχύτερα από τα D-αμινοξέα. Η Na^+/K^+ -ATPάση ενεργοποιεί τη διαδικασία μεταφοράς. Η αναστολή της γλυκόλυσης και του αερόβιου μεταβολισμού καταστέλλει τη μεταφορά αμινοξέων (16).

Κατά τη διάρκεια της κύησης, ο πλακούντας απαιτεί για την αύξησή του 10.6g αζώτου ισοδύναμα με 66g πρωτεΐνης (16).

Πειράματα *in vitro* έχουν δείξει ότι η ικανότητα μεταφοράς αμινοξέων μέσω του πλακούντα αυξάνεται όταν ελαττώνεται η συγκέντρωση αμινοξέων στο καλλιεργητικό υλικό. Η διαδικασία αυτή αναχαιτίζεται με αναστολείς της πρωτεϊνοσύνθεσης, γεγονός το οποίο δείχνει ότι η αυξημένη ικανότητα μεταφοράς αντιπροσωπεύει τη σύνθεση νέων πρωτεϊνών. Σε *in vivo* πειράματα σε αρουραίους, παρατηρήθηκε σταθερή συγκέντρωση αμινοξέων στο έμβρυο παρά την παρατεταμένη υπαμινοξαιμία της μητέρας, που υποδηλώνει ότι υπάρχει ανάλογο σύστημα. Έχει αποδειχθεί ότι ο πλακούντας εμβρύων που εμφανίζουν καθυστέρηση ανάπτυξης, παρουσιάζει μειωμένη ικανότητα μεταφοράς αμινοξέων (κυρίως βασικών) (16).

Στη διαβητική εγκυμοσύνη έχει αναφερθεί σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης των αμινοξέων πριν αλλά και μετά το φαγητό. Επειδή η ινσουλίνη της μητέρας είναι ο κύριος ρυθμιστής της συγκέντρωσης των αμινοξέων, είναι αναμενόμενο να παρατηρούνται σημαντικές διαταραχές. Στις γυναίκες με GDM, εμφανίζεται σημαντική άνοδο ορισμένων αμινοξέων όπως αργινίνης, αλανίνης, θρεονίνης, βαλίνης, λυσίνης και κιτρουλίνης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (16).

Αν και ο πλακούντας έχει υποδοχείς για πολλές ορμόνες δεν υπάρχουν δεδομένα ότι αυτές συμμετέχουν στη ρύθμιση μεταφοράς αμινοξέων μέσω του πλακούντα, εκτός ίσως από την ακετυλοχολίνη, η οποία μεταβάλλοντας το δυναμικό της μεμβράνης αποτελεί πιθανό

ρυθμιστικό παράγοντα. Ουσίες όπως η νικοτίνη ή η αιθανόλη αναστέλλουν την μεταφορά αμινοξέων (16).

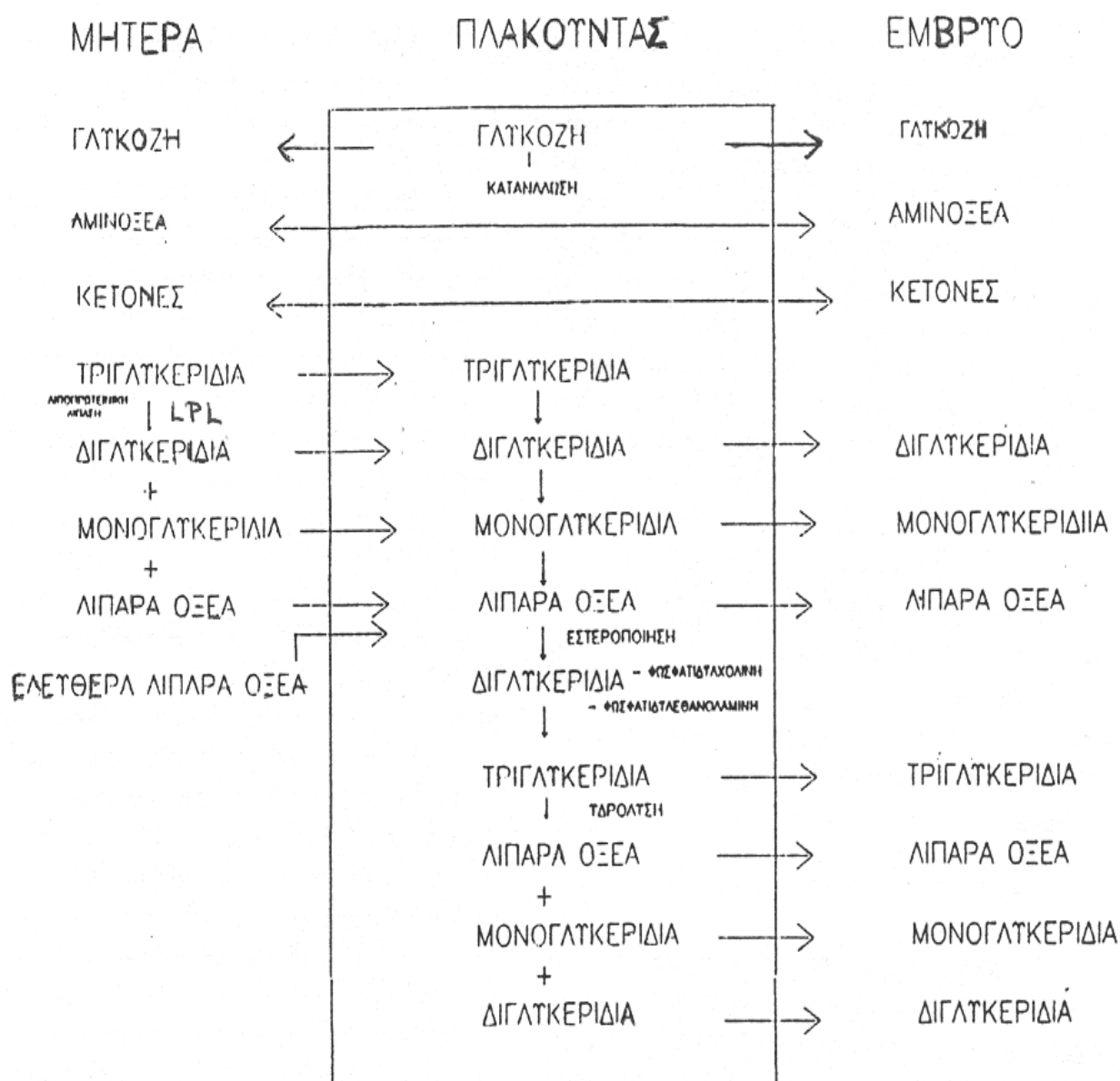
Ορισμένα αμινοξέα, όπως η γλουταμίνη, η γλυκίνη, η λευκίνη και λιγότερο η ασπαραγίνη υποστηρίζεται ότι ανακυκλώνονται μεταξύ της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας (16).

Τελειώνοντας το β' μέρος του κεφαλαίου, στα παρακάτω σχήματα εμφανίζεται διαγραμματικά:

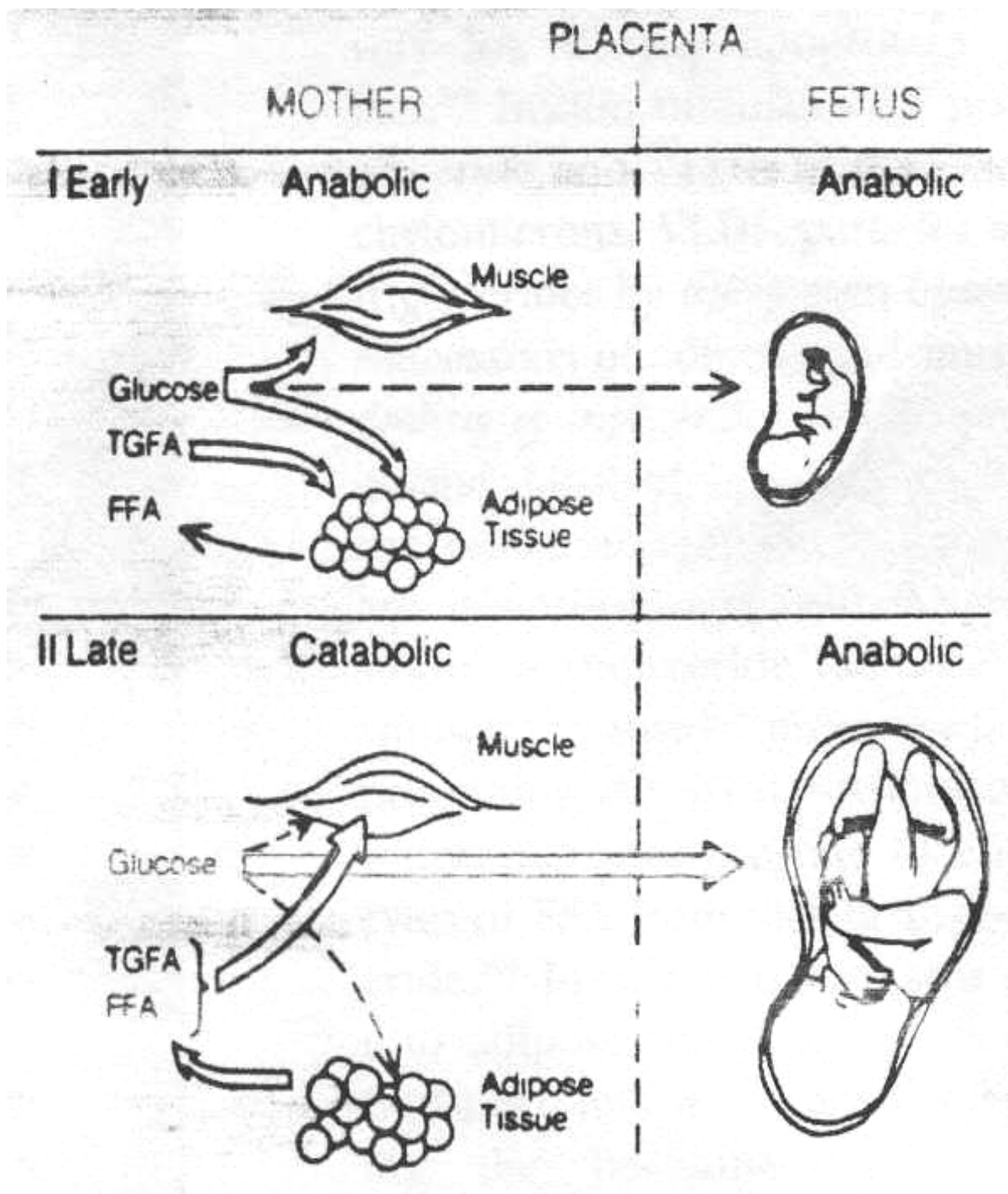
A) η διαπερατότητα του πλακούντα για όλα τα μακροθρεπτικά συστατικά

B) η εναπόθεση των μακροθρεπτικών συστατικών στην αρχή και το τέλος της κύησης

A)



B)



Μέρος Γ: Διατροφικές συστάσεις μακροθρεπτικών συστατικών

Η διατροφική παρέμβαση αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία του διαβήτη κύησης. Στόχος του διαιτολόγου είναι να διατηρήσει τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος εντός των φυσιολογικών ορίων και να καλύψει τις ανάγκες της εγκύου σε θρεπτικά συστατικά. Τα παρακάτω στοιχεία θα πρέπει να ληφθούν υπόψη όταν δίδεται ένα διαιτολόγιο (58):

- Ο σχεδιασμός του χρόνου λήψης και της ποσότητας των γευμάτων πρέπει να εξασφαλίζει τη διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης. Ο/Η διαιτολόγος μπορεί να ενθαρρύνει την έγκυο να ελέγχει η ίδια τα επίπεδα της γλυκόζης του πλάσματος της (αυτοέλεγχος) και να προσαρμόζει κατάλληλα τα γεύματά της.
- Η αύξηση του σωμα. βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης να είναι ανάλογη του BMI πριν την σύλληψη. Να καταγράφονται σε κάθε ραντεβού οι αλλαγές του σωμα. βάρους. (βλ. Μέρος Α: σωματικό βάρος εγκύου-ενεργειακές απαιτήσεις)
- Σε κάθε επίσκεψη να ελέγχονται τα επίπεδα των κετονών στο αίμα ώστε να επαληθεύουμε την επάρκεια των θερμίδων και των υδατανθράκων του διαιτολογίου. Η απώλεια βάρους χωρίς παραγωγή κετονών αποτελεί ένδειξη διούρησης από χαμηλότερη πρόσληψη υδατανθράκων και αυξημένη πρόσληψη πρωτεΐνης.
- Είναι αναγκαίο να καλύπτονται οι ανάγκες της εγκύου σε όλα τα θρεπτικά συστατικά μέσω της διατροφής με βάση τα RDA. Ο Αμερικάνικος Διαιτολογικός Σύλλογος είναι εναντίον της χρήσης συμπληρωμάτων βιταμινών, μετάλλων και ιχνοστοιχείων με την εξαίρεση 30mg σιδήρου ημερησίως.
- Στη σύνταξη του διαιτολογίου θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι διατροφικές συνήθειες της γυναίκας καθώς και η φυσική δραστηριότητά της.

Σε έρευνα του 2001 (105), όπου έγινε αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης των εγκύων, βρέθηκε ότι οι γυναίκες αυτές έχουν ελλιπή πρόσληψη ενέργειας, ασβεστίου, φυλλικού οξέος, σιδήρου, βιταμίνης B₆ και μαγνησίου. Αντίθετα, η κατανάλωση των βιταμινών A και C καθώς και πρωτεΐνης υπερκαλύπτουν τις ημερήσιες ανάγκες.

Ειδικές διατροφικές συστάσεις για τον GDM δεν έχουν δοθεί από τον ADA. Το ποσοστό των υδατανθράκων στη δίαιτα εξαρτάται από τις εξατομικευμένες διατροφικές συνήθειες και την επίδρασή του στα επίπεδα γλυκόζης του πλάσματος ενώ το ποσοστό του λίπους εξαρτάται από τους στόχους της θεραπείας (55).

ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ

Ο GDM θεωρείται η δυσανοχή της γλυκόζης κατά το 2^ο μισό της κύησης με αποτέλεσμα την μητρική υπεργλυκαιμία. Η διατροφική αγωγή, λοιπόν, θα πρέπει να στοχεύει στη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης, με άλλα λόγια, να προσανατολίζεται στη μείωση της πρόσληψης των διαιτητικών υδατανθράκων (62). Σκοπός της δίαιτας είναι να αποδώσει τη συνιστώμενη αύξηση σωμα. βάρους της μητέρας, να διατηρήσει τα επίπεδα της γλυκόζης της εγκύου εντός φυσιολογικών ορίων και να εμποδίσει την εμφάνιση κετονικών σωμάτων (71).

Σε πολλά προγράμματα ακολουθήθηκε με επιτυχία η διαιτητική εντολή: 40-50% υδατάνθρακες, 20% πρωτεΐνη και 30-40% λίπος. Σε έρευνα, όμως, που συγκρίθηκαν δίαιτες με χαμηλή (<42%) και υψηλή (45-50%) πρόσληψη υδατανθράκων βρέθηκε ότι ο περιορισμός των υδατανθράκων βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο, μείωσε τις δόσεις της ινσουλίνης και μείωσε τα ποσοστά μακροσωμίας, περιγενετικών επιπλοκών και καισαρικής τομής (55,106).

Συνεπώς, η συνολική ποσότητα των υδατανθράκων θα πρέπει να περιοριστεί στο 35%-40% των συνολικών θερμίδων. Η ημερήσια κατανομή των θερμίδων και κατ' επέκταση των υδατανθράκων, που ακολουθείται, δίνεται στον διπλανό πίνακα (8,9,62):

Πίνακας 1	
ΓΕΥΜΑ	ΘΕΡΜΙΔΕΣ(%)
Πρωινό	10-15
Snack	0-10
Μεσημεριανό	20-30
Snack	0-10
Βραδινό	30-40
Snack	0-10

Το βάρος γέννησης του νεογνού είναι αντιστρόφως ανάλογο της πρόσληψης υδατανθράκων της διαβητικής γυναίκας κατά τη διάρκεια της κύησης. Η συσχέτιση αυτή είναι ανεξάρτητη από την ύπαρξη άλλων παραγόντων και είναι παρούσα όταν χορηγείται ινσουλίνη. Οπότε, όταν η μητέρα προσλάβει πάνω από 210gr υδατανθράκων (ισοκατανεμημένα στη διάρκεια της ημέρας) το νεογνό αποκτά φυσιολογικό σωμα. βάρος (107). Οι μητέρες που καταναλώνουν υψηλές ποσότητες υδατανθράκων στην αρχή της κύησης έχουν μικρότερο βάρος πλακούντα και βάρος γέννησης του νεογνού. Συγκεκριμένα, για κάθε αύξηση της πρόσληψης κατά 1 gr έχουμε μείωση του βάρους του πλακούντα κατά 49gr και του βάρους γέννησης του νεογνού κατά 165gr (108).

Κατά τη διάρκεια της ημέρας, η ποσότητα των υδατανθράκων μοιράζεται σε 3 κύρια γεύματα μεσαίου μεγέθους και σε 2-4 snacks. Οι παχύσαρκες γυναίκες δε θα πρέπει να ξεπερνούν τα 3 snack για να αποφύγουν της αυξημένη έκκριση ινσουλίνης. Στο πρωινό, οι υδατάνθρακες είναι, γενικά, λιγότερο ανεκτοί από οποιαδήποτε άλλη ώρα της ημέρας διότι η πρωινή έκκριση της κορτιζόλης προκαλεί υψηλή αντίσταση στην ινσουλίνη, οπότε δε θα πρέπει να ξεπερνούν τα 15-30gr (58,70,71). Το απογευματινό snack είναι, συνήθως,

απαραίτητο για την αποφυγή της ολονύχτιας κέτωσης (71). Αυτή η κατανομή των υδατανθράκων στηρίζεται στο γεγονός ότι η μεταγευματική συγκέντρωση της γλυκόζης εξαρτάται άμεσα από την ποσότητα των υδατανθράκων που περιέχει το γεύμα (62).

Σε έρευνα των Peterson και Jovanovic-Peterson (109) εξετάστηκε η γλυκαιμική ανταπόκριση των γυναικών με GDM σε διάφορα ποσοστά των υδατανθράκων σε κάθε γεύμα. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι: α) το ποσοστό των υδατανθράκων σε κάθε γεύμα και η γλυκαιμική ανταπόκριση διαφέρουν μεταξύ των ασθενών, β) η ανταπόκριση στο υδατανθρακικό περιεχόμενο του γεύματος είναι καλύτερα προβλεπόμενη στο βραδινό σε σχέση με το μεσημεριανό και το πρωινό, γ) το συνολικό ποσοστό των υδατανθράκων δε θα πρέπει να ξεπερνάει το 45%. Αποδεικνύεται, λοιπόν, η ανάγκη καταγραφής των γευμάτων σε ημερολόγιο και με τη βοήθεια του αυτοελέγχου να εξατομικεύονται οι διαιτητικές συστάσεις κατά τη διάρκεια της κύησης.

Με βάση την παραπάνω έρευνα, ο Αμερικάνικος Διαιτολογικός Σύλλογος προτείνει το παρακάτω ημερήσιο πρόγραμμα κατανομής των υδατανθράκων, σύμφωνα με τις αμερικάνικες διατροφικές συνήθειες (65):

Πίνακας 2: ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ ΓΙΑ GDM-ΕΓΚΥΟΥΣ ΜΕ 80-120% IBW			
ΩΡΑ	ΓΕΥΜΑ	ΚΛΑΣΜΑ (Kcal/ώρα)	% ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ
8:00	Πρωινό	2/18	10
10:30	Snack	1/18	5
12:00	Μεσημεριανό	5/18	30
15:00	Snack	2/18	10
17:00	Βραδινό	5/18	30
18:00	Snack	2/18	5
23:00	Snack	1/18	10

Το πρόγραμμα αυτό δε συμβαδίζει με τα ελληνικά δεδομένα, οπότε συνήθως χρησιμοποιούμε τον πίνακα 1.

Γενικά, θα πρέπει να αποφεύγονται οι απλοί υδατάνθρακες (ζάχαρη στο καφέ, >2 φρούτα μαζί, μπισκότα, καραμέλες, ραφινάρισμα αμυλούχα προϊόντα, τρόφιμα εμπορίου που περιέχουν ζάχαρη-σουκρόζη-φρουκτόζη κτλ) εξαιτίας του γρήγορου ρυθμού απορρόφησής τους ή να καταναλώνονται σε μικτό γεύμα. Επιπλέον, η υψηλή πρόσληψη ζάχαρης, ιδίως από την διαβητική έγκυο, ενοχοποιείται και για αυξημένο κίνδυνο

προεκλαμψίας εξαιτίας της παρατεταμένης υπεργλυκαιμίας που προκαλεί αγγειοδιαστολή στο ενδοθήλιο (75). Η διαβητική έγκυος, όμως, πρέπει να έχει πάντα μαζί της μία καραμέλα ή ένα φακελάκι ζάχαρης για να αντιμετωπίσει την περίπτωση σοβαρής υπογλυκαιμίας (24,27,58).

Στο 4^ο διεθνές συνέδριο για τον GDM, διατυπώθηκε η άποψη ότι η έγκυος, που ακολουθεί ένα ειδικό πρόγραμμα γυμναστικής, μπορεί να μειώσει την υπέρμετρη αύξηση του εμβρύου καταναλώνοντας σύνθετους υδατάνθρακες. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες που κατανάλωσαν το 55% των προσλαμβανόμενων θερμίδων σε -πλούσιους σε φυτικές ίνες- σύνθετους υδατάνθρακες, οι απόγονοι είχαν βάρος γέννησης εντός των φυσιολογικών ορίων. Με βάση τα δεδομένα αυτά, οι επιστήμονες θεωρούν πως οι παχύσαρκες γυναίκες, που κάνουν καθιστική ζωή και δεν ακολουθούν κάποιο πρόγραμμα γυμναστικής, θα πρέπει να καταναλώνουν πολύ λιγότερους υδατάνθρακες κατά τη διάρκεια της κύησης (62).

Στη διαβητική μητέρα, η οξείδωση των κετονικών σωμάτων στο ήπαρ είναι δυνατόν να είναι ταχεία εξαιτίας της χαμηλής διαιτητικής πρόσληψης υδατανθράκων. Στη περίπτωση αυτή, η χαμηλή συγκέντρωση γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα οδηγούν σε μητρική κετοναιμία παρέχοντας κατ' αυτό τον τρόπο ένα εναλλακτικό καύσιμο στο έμβρυο διότι έχει αποδειχθεί ότι ο εμβρυϊκός εγκέφαλος είναι δυνατόν να χρησιμοποιήσει κετόνες ως καύσιμο (16,98).

Παρόλο που καταναλώνονται από τις εγκύους γλυκαντικές ουσίες φτωχές σε θερμίδες (9), η χρήση τους τίθεται υπό αμφισβήτηση (βλ. Κεφάλαιο 4^ο).

ΦΥΤΙΚΕΣ ΙΝΕΣ

Στις GDM-γυναίκες δίνεται έμφαση στην κατανάλωση των φυτικών ινών εξαιτίας της χαμηλότερης γλυκαιμικής ανταπόκρισης που παρουσιάζουν (58). Συγκεκριμένα, οι ερευνητές υποστηρίζουν την πρόσληψη υδατανθράκων υψηλής περιεκτικότητας σε φυτ. ίνες διότι η παρουσία τους στο γεύμα παρεμποδίζει την ανάπτυξη μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας (60). Βρέθηκε, επίσης, ελαφρά προστατευτική δράση των φυτ. ινών στην εκδήλωση GDM (110). Σύμφωνα με τον ADA, η συνιστώμενη πρόσληψη είναι 20-30gr φυτικών ινών/ημέρα. Η χρήση διαιτών πλούσιων σε φυτ. ίνες (70-80gr) δεν παρουσιάζουν ισχυρότερη θετική επίδραση σε σύγκριση με τα 25gr φυτ. ινών (111).

ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

Περίπου 925gr πρωτεΐνης εναποτίθενται στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και στους ιστούς της μητέρας. Εάν αυτή η ποσότητα διαχωριστεί σε 280 ημέρες, όσο δηλαδή διαρκεί η κύηση, υπολογίζονται περίπου 3.3gr πρωτεΐνης /ημέρα που πρέπει να προστεθούν στις ημερήσιες θρεπτικές ανάγκες. Ο ρυθμός, βέβαια, που ο νέος ιστός συντίθεται δεν είναι ίδιος σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ξεκινά με 0.6gr τον 1^ο μήνα και στη 30^η εβδομάδα φτάνει τα 6.1gr. Συνολικά, λοιπόν, απαιτούνται 18.6-24gr πρωτεΐνης καθημερινά (112).

Δεν υπάρχει ένδειξη ότι οι εγκυμονούσες γυναίκες αποθηκεύουν πρωτεΐνη στην αρχή της κύησης ώστε να καλύψουν τις μεταγενέστερες ανάγκες του εμβρύου. Άρα η πρωτεϊνική πρόσληψη, ειδικά προς το τέλος της εγκυμοσύνης, θα είναι σχετικά αυξημένη φτάνοντας το 20% των συνολικά προσλαμβανόμενων θερμίδων (8,60,69). Εάν δεν ικανοποιηθούν οι πρωτεϊνικές ανάγκες της εγκύου, το BMR σταματάει να αυξάνεται ενώ μπορεί να σταματήσει και η αύξηση του σωμα. βάρους στο τελευταίο τρίμηνο (69).

Από έρευνες παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες με ομαλή κύηση κατανάλωναν 73-86gr πρωτεΐνης ημερησίως (113). Σε γυναίκες, όμως, με πολλαπλές κυήσεις εντός σύντομου χρονικού διαστήματος, συστήνονται επιπλέον 35gr (69).

Τα DRI (Dietary Reference Intake) που προτείνονται στην εγκυμοσύνη είναι 60gr πρωτεΐνης ημερησίως, δηλαδή 10gr καθημερινά πάνω από την ημερήσια πρόσληψη μίας φυσιολογικής μη εγκύου γυναίκας (0.8gr/Kgr DBW) (70,114,115,116).

Η διαβητική έγκυος είναι πιο ευπρόσβλητη από πρωτεϊνικό κακοσιτισμό από τις μη διαβητικές στη περίοδο της εγκυμοσύνης γι' αυτό θα πρέπει να προσέχουμε ιδιαίτερος τον περιορισμό των προσλαμβανόμενων θερμίδων (62,65,72). Στη περίπτωση, πάντως, που η διαβητική έγκυος προσλάβει τις απαραίτητες δόσεις ινσουλίνης δεν υπάρχει διαφορά στη πρωτεϊνική χρήση από τον οργανισμό της σε σύγκριση με την υγιή έγκυο (73)

Οι μητέρες που καταναλώνουν χαμηλές ποσότητες πρωτεΐνης στο τέλος της κύησης έχουν μικρότερο βάρος πλακούντα και βάρος γέννησης του νεογνού. Συγκεκριμένα, για κάθε μείωση της πρόσληψης πρωτεΐνης κατά 1 gr έχουμε μείωση του βάρους του πλακούντα κατά 1,4gr και του βάρους γέννησης του νεογνού κατά 3,1gr. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στην ανεπάρκεια των πρωτεϊνών στο 1^ο τρίμηνο που μειώνει την διαθεσιμότητα των αμινοξέων για την ανάπτυξη του πλακούντα που γίνεται στα πρώτα στάδια της κύησης (108).

Η υπέρμετρη αύξηση της πρωτεϊνικής και ενεργειακής πρόσληψης μέσω της δίαιτας ή μέσω ισορροπημένων συμπληρωμάτων (<25% του συνόλου των θερμίδων από τις πρωτεΐνες) αποφέρει μόνο μέτρια αύξηση του σωμα. βάρους της μητέρας και του εμβρύου στις υποσιτισμένες εγκύους και δεν οδηγεί σε μακροχρόνια θετική επίδραση στο παιδί όσον

αφορά την σωματική και ψυχοπνευματική ανάπτυξή του. Ούτε τα ισορροπημένα ισοενεργητικά συμπληρώματα πρωτεΐνης ούτε τα υψηλής περιεκτικότητας συμπληρώματα πρωτεΐνης είναι ωφέλιμα για τη μητέρα και το παιδί. Αντίθετα, κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι ίσως και να επιβραδύνουν την ανάπτυξη του εμβρύου! Το ίδιο ισχύει και για τον αυστηρό περιορισμό της ενεργειακής και πρωτεϊνικής πρόσληψης στις παχύσαρκες εγκύους ή στις γυναίκες που ξεπέρασαν τα όρια αύξησης του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης (114).

Η πρόσληψη γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης στο αίμα (5).

ΛΙΠΙΔΙΑ

Η φυσιολογική εγκυμοσύνη χαρακτηρίζεται από κατάσταση υπερλιπιδαιμίας. Τα επίπεδα των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα είναι ανεβασμένα σε αντίθεση με τα επίπεδα της γλυκόζης και των αμινοξέων που σταδιακά μειώνονται. Η αλλαγή αυτή οφείλεται στη στήριξη των ενεργειακών αναγκών της μητέρας μέσω της οξείδωσης των λιπών ώστε να μεταφέρονται τα υπόλοιπα θρεπτικά συστατικά στο έμβρυο (78).

Η καθημερινή πρόσληψη λίπους μπορεί να φτάσει ακόμα και το 40% των συνολικών θερμίδων δίνοντας έμφαση στα πολυακόρεστα λιπ. οξέα (PUFA) (8,60).

Ειδικότερα, τα PUFA βελτιώνουν την δράση της ινσουλίνης και η μεγαλύτερη αναλογία των n-3 προς τα n-6 προσφέρει μεγαλύτερη προστασία. Το χαμηλό ποσοστό πρόσληψης PUFA σχετίζεται αρνητικά με την εμφάνιση ανώμαλης καμπύλης σακχάρου μόνο στην περίπτωση νέων και λεπτών γυναικών που δεν έχουν συγγενείς 1^{ου} βαθμού με Σ.Δ.. Συνεπώς, οι ατομικές συνήθειες της διατροφής και της φυσικής δραστηριότητας παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ανωμαλιών στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Μία δίαιτα υψηλή σε PUFA μακράς αλυσού και χαμηλή σε SFA σχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη των κυτταρικών μεμβρανών του σκελετικού μυ και ταυτόχρονα επηρεάζει θετικά την έκκριση της ινσουλίνης υπό την επίδραση της γλυκόζης αίματος (110).

Η εναπόθεση των PUFA στο έμβρυο γίνεται με γρήγορους ρυθμούς. Μόνο στο τελευταίο τρίμηνο της κύησης, το έμβρυο συσσωρεύει 50-60mg n-3 καθημερινά, εκ των οποίων το μεγαλύτερο ποσοστό είναι το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA) διότι απαιτούνται 21gr DHA/ημέρα για την ανάπτυξη του εμβρυϊκού εγκεφάλου. Την ίδια χρονική περίοδο, οι απαιτήσεις σε εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA) είναι μειωμένες. Αν και η σύνθεση των PUFA γίνεται από το λινολεϊκό οξύ (18:2, n-6) και το α-λινολενικό οξύ (18:3, n-3) και παρόλο που

μειώνονται οι απώλειές τους λόγω της αμηνόρροιας στην εγκυμοσύνη, η συγκέντρωση ιδίως του DHA μειώνεται αισθητά (117). Επιπλέον, γνωρίζουμε ότι το DHA, το EPA και το α-λινολεϊκό οξύ βρίσκονται στις μητρικές αποθήκες και πιθανώς μπορούν να συντεθούν από το ίδιο το έμβρυο στο 3^ο τρίμηνο (118). Λαμβάνοντας τα παραπάνω υπόψη, υπολογίζεται πως η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη από την έγκυο είναι 100mg PUFA ημερησίως.

Καλές πηγές των n-3 PUFA είναι τα ψάρια (99), το κρέας (εντόσθια) και το αβγό. Τα ιχθυέλαια είναι πλούσια σε n-3 PUFA (EPA, DHA και δοκοσαπεντανοϊκό οξύ). Γνωρίζοντας τη σημασία αυτών των λιπ. οξέων στο GDM και στην ανάπτυξη του εμβρυϊκού αμφιβληστροειδούς χιτώνα και εγκεφάλου, ορισμένοι επιστήμονες προτείνουν τη χρήση συμπληρωμάτων κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού. Η πρόταση αυτή ακόμα ερευνάται (78). Θα μπορούσαν, επίσης, να δοθούν και τα πρόδρομα λιπ. οξέα των PUFA, το λινολεϊκό οξύ (18:2, n-6) και το α-λινολενικό οξύ (18:3, n-3), τα οποία δεν μπορούν να συντεθούν από τον ανθρώπινο οργανισμό (99).

Με βάση τα παραπάνω, είναι προτιμότερο για τον διαιτολόγο να αυξήσει την πρόσληψη PUFA σε βάρος του ποσοστού των υδατανθράκων με σκοπό τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου του GDM (119). Πάντως, η πρόσληψη λινολεϊκού οξέος μεγαλύτερη του 6% δεν επιφέρει θετικά αποτελέσματα (117). Τέλος, σύμφωνα με την επιτροπή FAO/WHO, η αναλογία πρόσληψης των n-3, n-6 στο διαιτολόγιο θα πρέπει να είναι 4:1 έως 10:1 (120).

Προσοχή, όμως, θα πρέπει να δοθεί και στην υπέρμετρη πρόσληψη των PUFA διότι ενοχοποιούνται για αυξημένο κίνδυνο προεκλαμψίας. Μπορεί μεν τα PUFA να μειώνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων αλλά η προ-οξειδωτική τους δράση θέτει περιορισμό στην πρόσληψή τους (75).

Τα κορεσμένα λιπ. οξέα (SFA) σχετίζονται με αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη, με παχυσαρκία και με τον Σ.Δ.. Γενικότερα, τα υψηλά ποσοστά λίπους, και ειδικά των SFA, σχετίζονται θετικά με την ανάπτυξη ή την επανεμφάνιση GDM ενώ το χαμηλό ποσοστό των PUFA στη διατροφή σχετίζεται θετικά με την ανάπτυξη ανοχής στη γλυκόζη. Προφανώς, λοιπόν, στη σύνταξη διαιτολογίου μας ενδιαφέρει όχι μόνο το συνολικό ποσοστό του λίπους αλλά και τα σχετικά ποσοστά του κάθε είδους λιπών (SFA, PUFA, MUFA) (110,119,121).

Ο ρόλος των μονοακόρεστων λιπ. οξέων (MUFA) δεν είναι ξεκάθαρος αλλά μάλλον είναι παρόμοιος με αυτόν των SFA (110,119). Μία δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε MUFA, που θα δοθεί στην εγκυμοσύνη με GDM, θα αποτρέψει την αναμενόμενη αύξηση της αρτηριακής πίεσης χωρίς να έχει αρνητική επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ της εγκύου. Ο μηχανισμός δράσης τους, όμως, δεν είναι ακόμα γνωστός (122).

Συγκρίνοντας τα επίπεδα γλυκόζης μετά την κατανάλωση γεύματος, που περιέχει MUFA ή SFA, τα χαμηλότερα επίπεδα παρατηρούνται στο γεύμα με τα SFA. Η υπεργλυκαιμία που παρατηρείται μετά την κατανάλωση ελαιολάδου είναι αποτέλεσμα της αυξημένης ηπατικής παραγωγής γλυκόζης από τη χρήση της γλυκερόλης των ελεύθερων λιπ. οξέων. Γι' αυτό και τα SFA είναι ως ένα ποσοστό χρήσιμα για τον έλεγχο της μεταγευματικής λιπαιμίας (123).

Γενικά, όταν περιέχεται μία ποσότητα λίπους σε ένα μικτό γεύμα, μειώνεται αισθητά ο χρόνος απορρόφησης των υδατανθράκων (123). Καθώς, όμως, αυξάνεται το συνολικό ποσοστό των λιπών τόσο αυξάνεται και η αντίσταση στην ινσουλίνη (107).

Στην εγκυμοσύνη, η έλλειψη χοληστερόλης προκαλεί σοβαρές ανωμαλίες στο έμβρυο διότι είναι υπεύθυνη για το σχηματισμό των μεμβρανών, τη διακυτταρική επικοινωνία και την κυτταρική διαφοροποίηση. Σπάνια, όμως, προκαλείται έλλειψη χοληστερόλης από την διατροφή και συνήθως είναι απόρροια γενετικών ανωμαλιών.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΓΛΥΚΟΖΗΣ-ΑΥΤΟΕΛΕΓΧΟΣ

Ο στόχος της θεραπείας της GDM-γυναίκας είναι η επίτευξη και η διατήρηση της ευγλυκαιμίας. Τα επίπεδα της γλυκόζης θα πρέπει να βρίσκονται κοντά στα 82 mg/dl για τις λεπτές εγκύους και 92 mg/dl για τις παχύσαρκες. Εάν η στρατηγική της θεραπείας είναι η αποτροπή της μακροσωμίας, τότε μας ενδιαφέρει τα γλυκαιμικά επίπεδα μετά το γεύμα να περιορίζονται στα 120-140 mg/dl (62).

Προκειμένου να γνωρίζει ο γιατρός, ο διαιτολόγος και η ασθενής τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα ώστε να προσαρμόζεται κατάλληλα το διαιτολόγιο, θεωρείται αναγκαίος ο “*αυτο-έλεγχος*” των επιπέδων γλυκόζης της γυναίκας σε κατάσταση νηστείας και 1 ώρα μετά το γεύμα (62). Ο αυτοέλεγχος επιτρέπει στην έγκυο να συμμετέχει και η ίδια στον έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης της και να προτείνει αλλαγές στη διατροφική της συμπεριφορά και στη φυσική άσκηση (130). Η μέτρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης θα πρέπει να συνδυαστεί και με ένα ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων ώστε να καθοριστεί η ατομική γλυκαιμική ανταπόκριση σε κάθε τρόφιμο. Βέβαια, το ουσιαστικό όφελος του αυτοελέγχου για τις γυναίκες που δεν προσλαμβάνουν ινσουλίνη είναι αμφισβητήσιμο (58).

Οι ινσουλινοθεραπευόμενες διαβητικές γυναίκες κάνουν 6 μετρήσεις την ημέρα, δηλαδή πριν και μετά από κάθε κύριο γεύμα ενώ οι μη-ινσουλινοεξαρτώμενες 4 μετρήσεις, μετά από την ολονύχτια νηστεία και 1 ώρα μετά το κάθε κύριο γεύμα (65).

Σύμφωνα με τον ADA και το American College of Obstetrics and Gynecology οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της ημέρας θα πρέπει να περιορίζονται στα εξής όρια του πίνακα (12):

Ο τρόπος της εξέτασης γίνεται ως εξής: η ασθενής τρυπάει την άκρη του δακτύλου του χεριού της με

ΩΡΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ (mg/Dl)
Πριν το πρωινό	60-90
Πριν τα γεύματα	60-105
2 ώρες μετά τα γεύματα	<120
2:00-8:00 π.μ.	>60

ειδική συσκευή εκτίναξης μικρού νυστεριού ώστε να βγει μία μικρή ποσότητα αίματος. Η γυναίκα θα ακουμπήσει το σταγονίδιο του αίματος επάνω σε μία πλακέτα με ειδικά αντιδραστήρια ώστε να απορροφηθεί. Η πλακέτα αυτή, είναι συνδεδεμένη με το ειδικό μηχανήμα του αυτοελέγχου, το οποίο υπολογίζει τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα με τη βοήθεια ενός φωτόμετρου ανάκλασης. Συνήθως, το μηχανήμα διαθέτει και ηλεκτρονική μνήμη αποθήκευσης των αποτελεσμάτων. Υπάρχουν 7 κατασκευαστικές εταιρίες και πάνω από 20 μοντέλα μετρητών με διάφορα χαρακτηριστικά (130).

Σε έρευνα της DeVeciana et al (129), έγινε σύγκριση της αξιοπιστίας των μετρήσεων των επιπέδων γλυκόζης πριν ή μετά το γεύμα όσον αφορά τη μείωση του κινδύνου της μακροσωμίας και τις άλλες συνεπακόλουθες επιπλοκές του GDM. Και στις 2 περιπτώσεις επιτεύχθηκε καλός γλυκαιμικός έλεγχος. Παρόλ' αυτά, οι γυναίκες που μετρούσαν τις μεταγευματικές συγκεντρώσεις της γλυκόζης έπαιρναν μεγαλύτερη δόση ινσουλίνης και πετύχαιναν χαμηλότερα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε σχέση με την ομάδα που μετρούσε τα επίπεδα γλυκόζης πριν το γεύμα. Επιπλέον, μεγαλύτερα ποσοστά μακροσωμικών παιδιών και νεογνικής υπογλυκαιμίας εμφανίστηκαν στην ομάδα με τις προγευματικές μετρήσεις. Συνεπώς, λοιπόν, οι μεταγευματικές μετρήσεις είναι πιο αξιόπιστες.

Υπάρχει διαμάχη μεταξύ των απόψεων σχετικά με την αποτελεσματική επίδραση του αυστηρού ελέγχου των επιπέδων της γλυκόζης στην εμφάνιση της μακροσωμίας. Τα αποτελέσματα από το "the Diabetes in Early Pregnancy Trial" αποδεικνύουν ότι οι μεταγευματικές συγκεντρώσεις επηρεάζουν το βάρος γέννησης του νεογνού. Ο γλυκαιμικός έλεγχος στο τέλος της κύησης αποτελεί τον ισχυρότερο προσδιοριστικό μεταβολικό παράγοντα του βάρους γέννησης μαζί με ένα ποσοστό συνεισφοράς της γλυκοζυλιωμένης αιμογλουβίνης (Hb_{A1c}), που αντικατροπτίζει την γλυκαιμική κατάσταση της μητέρας στο 1^ο και 2^ο τρίμηνο (60).

Η έλλειψη συσχέτισης, σε άλλες έρευνες, μεταξύ του βάρους γέννησης και των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος ίσως να αποδίδονται σε διαφορές στο τρόπο οργάνωσης της έρευνας, στη θεραπεία, στο ποσοστό ακρίβειας των μετρήσεων και στη μέθοδο ανάλυσης. Επιπλέον, έχει βρεθεί θετική συσχέτιση μεταξύ του βάρους γέννησης και των επιπέδων των ελεύθερων λιπ. οξέων και των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα της διαβητικής μητέρας, υποδηλώνοντας πως η ροή των λιπιδίων στην εμβρυοπλακουντιακή μονάδα συνεισφέρει στην μακροσωμία (55). Δυστυχώς, έχει αμφισβητηθεί αρκετές φορές η ακρίβεια και η αξιοπιστία του αυτοελέγχου. Υπολογίζεται περίπου 26% σφάλμα μεταξύ των τιμών της γλυκόζης του αυτοελέγχου και των αποτελεσμάτων από τις εργαστηριακές αναλύσεις στις κλινικές. Συνήθως οι ασθενείς είτε παραλείπουν κάποια υψηλή μέτρηση ή καταγράφουν επίτηδες χαμηλότερη τιμή από την αναγραφόμενη στο μηχάνημα μέτρησης. Το γεγονός αυτό, όμως, δημιουργεί πρόβλημα στην εξατομικευμένη διαιτητική και φαρμακευτική θεραπεία στον GDM (128).

Όσον αναφορά το ψυχολογικό κόστος του αυτοελέγχου, δεν αναφέρονται δυσμενείς επιπτώσεις στη ψυχική διάθεση της διαβητικής εγκύου. Αντίθετα, στις γυναίκες με GDM δρα καθυστερημένα όταν ο γλυκαιμικός έλεγχος είναι καλός και συμβάλλει στην αύξηση της αυτοπεποίθησής τους για την αντιμετώπιση της ασθένειας (128).

Εάν τα επίπεδα νηστείας της γλυκόζης ξεπερνούν τα 95 mg/dl (ή ακόμα χειρότερα τα 105 mg/dl) στο test της ανοχής γλυκόζης, τότε είναι πολύ πιθανή η έναρξη χρήσης ινσουλίνης (86,131).

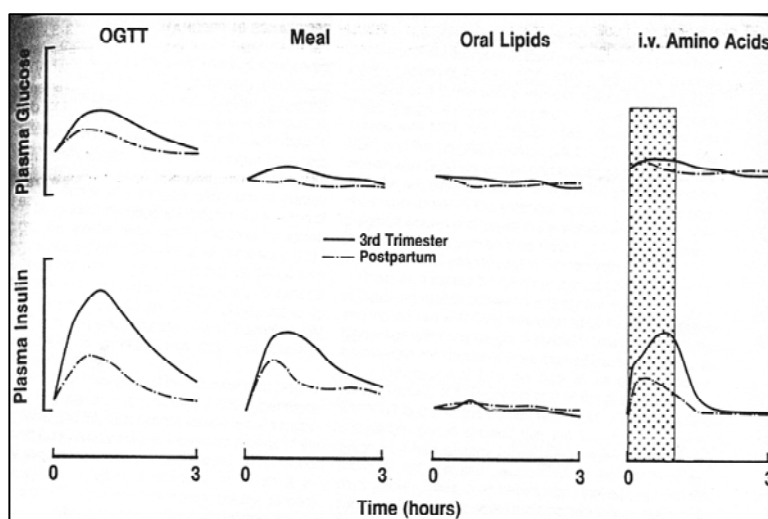
ΧΡΗΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Τόσο στη φυσιολογική εγκυμοσύνη όσο και στον GDM, η έκκριση της ινσουλίνης αυξάνεται από το 1^ο τρίμηνο φτάνοντας στη διπλάσια τιμή της το 3^ο τρίμηνο. Οι παχύσαρκες GDM-γυναίκες έχουν υψηλότερες τιμές νηστείας στην ινσουλίνη. Όμως, η ευαισθησία της ινσουλίνης μειώνεται 50-60% και στις 2 περιπτώσεις ενώ η σχετική αύξηση της έκκρισης της ορμόνης μέσω του ερεθισμού από την πρόσληψη γλυκόζης είναι ακόμα μικρότερη στα GDM-άτομα σε σχέση με τα φυσιολογικά. Επιπρόσθετα, ο χρόνος, που απαιτείται για να φτάσει στη μέγιστη συγκέντρωσή της η ινσουλίνη στο πλάσμα, είναι μεγαλύτερος στη περίπτωση του GDM. (5,136,137).

Η έκκριση της ινσουλίνης χωρίζεται σε 2 φάσεις. Η 1^η φάση της ινσουλίνης είναι αποτέλεσμα μιας αρχικής ποσότητας έκκρισής της στην κυκλοφορία μετά από χορήγηση γλυκόζης. Προσδιορίζεται ως η αλλαγή στη συγκέντρωση της ινσουλίνης 0-5 λεπτά μετά τη χορήγηση. Εάν τα επίπεδα της γλυκόζης παραμείνουν πάνω από ένα συγκεκριμένο όριο, τότε

τα β-κύτταρα συνεχίζουν να εκκρίνουν ινσουλίνη σε ρυθμό ανάλογο με τη συγκέντρωση της γλυκόζης. Αυτή είναι η 2^η φάση της ανταπόκρισης της ινσουλίνης που διαρκεί 5-60 λεπτά. Η 1^η φάση είναι αυξημένη κατά 3.5 φορές τη 12^η-14^η και 34^η-36^η εβδομάδα κύησης. Η 2^η φάση δεν είναι σημαντικά ανεβασμένη στην αρχή της εγκυμοσύνης αλλά φτάνει σε 3πλάσια επίπεδα στο τέλος (83). Στον GDM, η 1^η φάση είναι μικρότερη σε σχέση με τη φυσιολογική εγκυμοσύνη, ενώ στη 2^η φάση δεν παρατηρούνται διαφορές (5).

Σε ένα πλούσιο σε πρωτεΐνες γεύμα, τα επίπεδα της ινσουλίνης ανεβαίνουν αισθητά. Το ίδιο συμβαίνει και στην περίπτωση κατανάλωσης υδατανθράκων. Η αύξηση, όμως, αυτή είναι εντονότερη στις υγιείς εγκύους από ότι στις διαβητικές. Αντίθετα, στη περίπτωση του γεύματος που περιέχει μεγάλη ποσότητα λίπους δεν παρατηρείται ουσιαστική μεταβολή της συγκέντρωσης της ινσουλίνης στο αίμα (βλ. διπλανό σχήμα) (137).



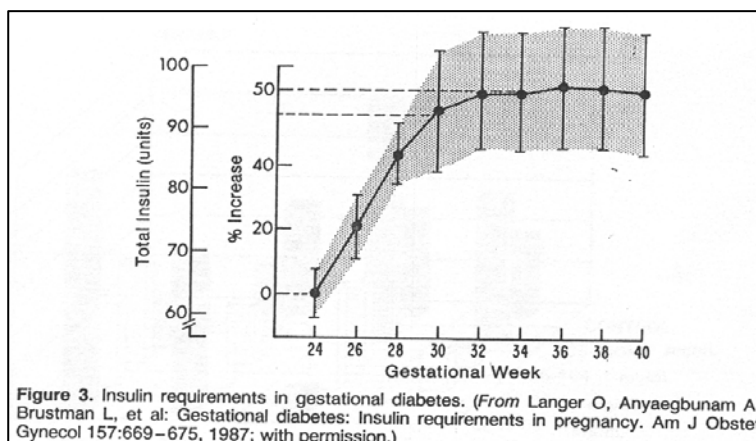
Καθώς εξελίσσεται η κύηση, αυξάνονται σταδιακά και οι απαιτήσεις της γυναίκας για ινσουλίνη λόγω της ανόδου των συγκεντρώσεων των διαβητογόνων ορμονών (62,72). Η ανοχή στους υδατάνθρακες επηρεάζεται ελάχιστα στη φυσιολογική εγκυμοσύνη επειδή το πάγκρεας μπορεί και αυξάνει την παραγωγή ινσουλίνης παρά το διαβητογόνο stress. Οι γυναίκες, όμως, με GDM αδυνατούν να διατηρήσουν φυσιολογική γλυκαιμία για 2 λόγους: α) υπάρχει καθυστερημένη απάντηση της ινσουλίνης στη χορήγηση μίας ποσότητας υδατανθράκων και β) η ανταπόκριση της ινσουλίνης ανά μονάδα γλυκαιμικού ερεθίσματος είναι σημαντικά χαμηλότερη. Άρα, GDM εμ-φανίζεται όταν η έγκυος έχει μειωμένη ικανότητα έκκρισης ινσουλίνης και δε μπορεί να αντιμετωπίσει την διαβητογόνο επίδραση της

Συνοπτικά η αναβολική και καταβολική δράση της ινσουλίνης (139)	
ΑΝΑΒΟΛΙΚΗ ΔΡΑΣΗ	ΚΑΤΑΒΟΛΙΚΗ ΔΡΑΣΗ
↑ πρωτεϊνικής σύνθεσης ↑ παραγωγής γλυκογόνου ↑ επανεστεροποίηση ελεύθερων λιπ. οξέων σε TG	↓ πρωτεόλυσης ↓ γλυκογονόλυσης, γλυκονεογένεσης ↓ λιπόλυσης ↓ κετογένεσης

προλακτίνης, της Hcs, της κορτιζόλης και της προγεστερόνης (72).

Η θεραπεία με ινσουλίνη βοηθά στην ομαλοποίηση της μεταφοράς γλυκόζης μέσω του πλακούντα αλλά δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο εάν αυτό βοηθά και το έμβρυο. Επίσης, βοηθά στη γενικότερη ομαλοποίηση του μεταβολισμού των λιπών, των πρωτεϊνών και των υδατανθράκων μέσω της αναβολικής και καταβολικής της δράσης (βλ. πίνακα). Ειδικότερα, οι γυναίκες με GDM που λαμβάνουν ινσουλίνη χαρακτηρίζονται από αυξημένη μεταφορά γλυκόζης στον πλακούντα σε σύγκριση με τις διαβητικές γυναίκες που δεν παίρνουν ινσουλίνη (92).

Ένα φυσιολογικό άτομο παράγει 35U ινσουλίνης την ημέρα ώστε να διατηρήσει σε φυσιολογικά επίπεδα τη γλυκόζη του αίματος. Μία διαβητική γυναίκα με Σ.Δ. τύπου II ή με GDM που έχει αντίσταση στην ινσουλίνη λόγω διαβήτη, παχυσαρκίας και εγκυμοσύνης απαιτεί 90 ± 10 U ινσουλίνης την ημέρα προκειμένου να διατηρήσει την ευγλυκαιμία της. Μεγαλύτερες ανάγκες σε ινσουλίνη εμφανίζονται μεταξύ 24^{ης}-30^{ης} εβδομάδας κύησης. Γι' αυτό η θεραπευτική αγωγή με ινσουλίνη θα πρέπει να είναι επιθετική, όπως φαίνεται στη διπλανή εικόνα (27,131):



Πάντως, τα όρια δόσης της ινσουλίνης δεν είναι αυστηρά και μπορούν να προσαρμόζονται στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της κάθε διαβητικής εγκύου και μπορεί να κυμαίνονται μεταξύ 70-110U/ημέρα (131).

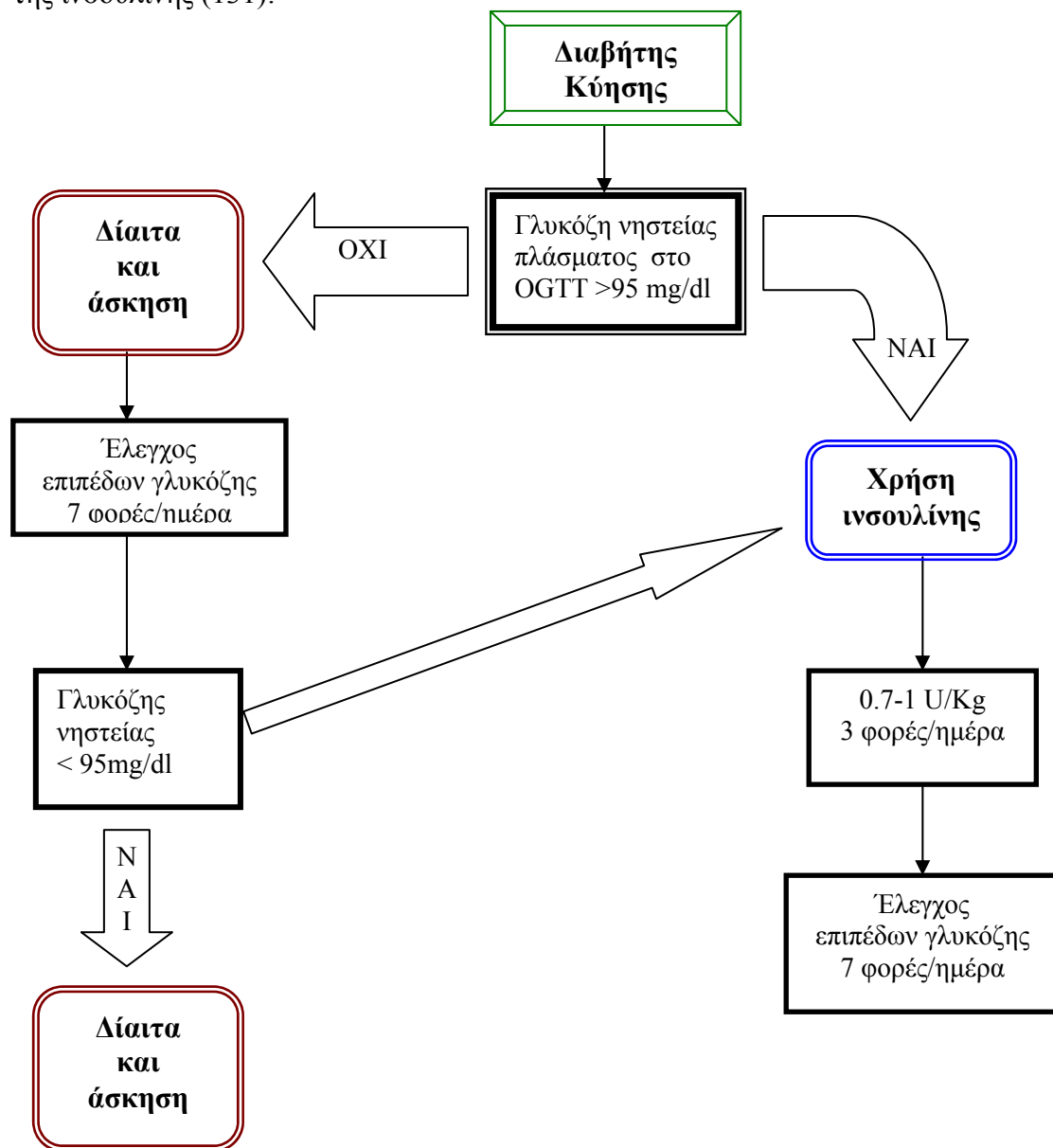
Όταν η θεραπεία του GDM μόνο με τη δίαιτα δεν έχει τα αναμενόμενα αποτελέσματα εντός 2 εβδομάδων ή εντός 1 εβδομάδας (με γλυκόζη νηστείας >95 mg/dl), είναι αναγκαία η έναρξη χορήγησης ινσουλίνης (133). Εάν τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας αίματος είναι >95 mg/dl (5.3 mmol/l) ή 1 ώρα μετά το γεύμα >140 mg/dl (7.8 mmol/l) ή 2 ώρες μετά το γεύμα >120 mg/dl (6.7 mmol/l) ή η μέση τιμή γλυκόζης του αίματος >105 mg/dl (5.8 mmol/l), τότε είναι απαραίτητη η έναρξη χρήσης ινσουλίνης. Εάν οι στόχοι της θεραπείας είναι η αποφυγή μακροσωμίας τότε τα όρια είναι 90 mg/dl για τη νηστεία και 120 mg/dl 1 ώρα μετά το γεύμα. Βέβαια, τα κριτήρια αυτά δεν είναι αυστηρά αλλά εξατομικεύονται (9,24,55,72,131).

Ο τύπος της ινσουλίνης που θα χρησιμοποιηθεί εξαρτάται από την συγκεκριμένη άνοδο των επιπέδων της γλυκόζης. Ενώ η διαβητική γυναίκα που ακολουθεί μόνο δίαιτα χρειάζεται να ελέγχει τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα της 4 φορές την ημέρα (στη νηστεία και 1

ώρα μετά το γεύμα), η διαβητική έγκυος που κάνει χρήση ινσουλίνης απαιτείται να κάνει 6-7 μετρήσεις ημερησίως (πριν το γεύμα και 1 ώρα μετά) (65).

Εάν τα επίπεδα της γλυκόζης είναι πάνω από 90 mg/dl πρέπει να δοθεί NPH ινσουλίνη πριν τον βραδινό ύπνο ξεκινώντας από 0.2 U/Kg/ημέρα. Εάν τα μεταγευματικά επίπεδα της γλυκόζης είναι ανεβασμένα τότε χορηγείται ινσουλίνη ταχείας δράσης πριν το γεύμα ξεκινώντας με δόση της 1U ανά 10gr υδατανθράκων του γεύματος (65).

Στο σχεδιάγραμμα που ακολουθεί φαίνεται συνοπτικά η διαδικασία επιλογής και χορήγησης της ινσουλίνης (131):



Εάν τόσο πριν το γεύμα όσο και μετά, η συγκέντρωση της γλυκόζης ξεπερνά τα όρια ή όταν τα μεταγευματικά επίπεδα της γλυκόζης μπορούν να αμβλυνθούν μόνο με μία κέτωση λιμοκτονίας, τότε δίδεται αγω-γή 4 ενέσεων την ημέρα, πα-ρόμοια με αυτή του Σ.Δ. τύ-που Ι (βλέπε πίνακα 2). Η ιν-

σουλίνη καλείται να μιμηθεί τη φυσιολογική λειτουργία του παγκρέατος, το οποίο εκκρίνει το 50% της συνολικής ημερήσιας ποσό-τητας της ορμόνης σε μεγάλες συγκεντρώσεις σε κάθε γεύμα. Αυτή την έκκριση τη μιμούνται οι 4 ενέσεις, που είναι μίγμα των NPH και

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Υπολογισμός της ινσουλινοθεραπείας για 4 δόσεις την ημέρα*		
Χρόνος	Κλάσματα της συνολικής δόσης της ινσουλίνης	
	NPH	Regular
Πριν το πρωινό	5/18	2/9
Πριν το γεύμα		1/6
Πριν το δείπνο		1/6
Την ώρα του ύπνου	1/6	
* Η συνολική ινσουλίνη ισούται με 0.7 μονάδες/Kgr στις 1-18 εβδομάδες κύησης, 0.8 μονάδες/Kgr στις 18-26 εβδ., 0.9 μονάδες/Kgr στις 26-36 εβδ. και 1.0 μονάδες/Kgr στις 36-40 εβδ.		

regular ινσουλίνης. Είναι, όμως, εφικτό να μειωθεί ο αριθμός των ενέσεων σε 3 την ημέρα εφόσον η ασθενής καταφέρει να συμπίπτει την ώρα κατανάλωσης του μεσημεριανού με την κορυφή της συγκέντρωσης της ινσουλίνης στο μέσο της ημέρας (65).

Η χρήση 4 δόσεων ινσουλίνης έναντι 2 σε καθημερινή βάση είναι προτιμητέα. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του ποσοστού της εμβρυϊκής υπογλυκαιμίας και υπερχολερυθριναιμίας όταν χορηγούνταν 4 δόσεις. Δεν ισχύει, όμως, το ίδιο και για το ποσοστό της μακροσωμίας, το οποίο είναι το ίδιο είτε στις 2 είτε στις 4 δόσεις. Επιπλέον, ενώ στις 2 δόσεις γίνονται συχνά αλλαγές στην αναλογία του μίγματος της δόσης ινσουλίνης, στις 4 δόσεις μπορεί να δοθεί ένα μόνο είδος ινσουλίνης. Τέλος, μπορεί να είναι πιο κουραστικό για τις ασθενείς να κάνουν 4 φορές την ημέρα ένεση αλλά τους δίνεται η δυνατότητα να έχουν ένα πιο ευέλικτο ωράριο στα γεύματά τους ανάλογα με την φυσική δραστηριότητά τους ή την όρεξή τους (132).

Προκειμένου να μπαίνει η διαβητική έγκυος στη διαδικασία πολλαπλών ενέσεων, προτάθηκε η χρήση “αντλιών” ινσουλίνης. Αποδείχθηκε πως η χρήση τους είναι ασφαλής και ιδιαίτερα ωφέλιμη για εκείνες τις γυναίκες που έχουν υψηλές απαιτήσεις σε ινσουλίνη και ο γλυκαιμικός τους έλεγχος δεν είναι καλός (135). Το ίδιο ωφέλιμες αποδείχθηκαν και οι jet-injected ινσουλίνες, όπου μείωσαν την παραγωγή αντισωμάτων της ινσουλίνης, βελτίωσαν τις γλυκαιμικές εξάρσεις, είχαν εύκολο τρόπο εκμάθησης της χρήσης τους και ήταν πιο αποδεκτές από τις εγκύους (138). Πλέον, η χρήση των επίπνων ενέσεων έχει εγκαταλειφθεί.

Η ημερήσια ποσότητα της δόσης της ινσουλίνης εξαρτάται από το σωμα. βάρος της εγκύου και την εβδομάδα κύησης. Ο πίνακας 3 αναφέρεται στις εγκύους με φυσιολογικό σωμα. βάρος. Για παχύσαρκες γυναίκες, η βασική δόση ινσουλίνης ανεβαίνει στις 1.5-2 U/Kg ώστε να ξεπεραστεί η αντίσταση στην ινσουλίνη που προκαλεί η συνδυασμένη δράση της κύησης και της παχυσαρκίας (65).

Πίνακας 3	
ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΥΗΣΗΣ	ΜΟΝΑΔΕΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ (U/Kg)
1-18 (1 ^ο τριμ.)	0.7
18-26 (2 ^ο τριμ.)	0.8
26-36 (3 ^ο τριμ.)	0.9
36-40 (3 ^ο τριμ.)	1

ΑΝΑΛΟΓΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Στα μη διαβητικά άτομα, η κατανάλωση ενός γεύματος οδηγεί σε ανάλογη γρήγορη αύξηση της συγκέντρωσης της ινσουλίνης στο πλάσμα εντός 30-45 λεπτών και συνεχίζει με σταδιακή μείωση στα αρχικά επίπεδα μετά από 2-3 ώρες. Δυστυχώς, τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της regular, της μέσης και μακράς διάρκειας ινσουλίνης που δίνονται στους διαβητικούς δεν μπορούν να μιμηθούν τη φυσιολογικές μεταβολές της συγκέντρωσης της ανθρώπινης ινσουλίνης. Έτσι, δημιουργήθηκε η ανάγκη δημιουργίας ανάλογων προϊόντων της ορμόνης που θα είχαν γρήγορη έναρξη δράσης και μικρότερη χρονική διάρκεια δράσης (141).

Πρόσφατα, αναφέρθηκε η χρήση της ινσουλίνης “lispro”, ένα ανάλογο της ανθρώπινης ινσουλίνης, η οποία φτάνει στην κορυφή της δράσης της εντός 1 ώρας βελτιώνοντας με αυτό τον τρόπο τα μεταγευματικά επίπεδα της γλυκόζης (140). Η γρηγορότερη απορρόφηση της lispro από τον υποδόριο ιστό οδηγεί σε γρηγορότερη αύξηση της συγκέντρωσης της ινσουλίνης στο αίμα με αποτέλεσμα ταχύτερη δράση. Η επίδρασή της μιμείται τη φυσιολογική 1^η φάση της έκκρισης της ινσουλίνης και οδηγεί σε χαμηλότερα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης. επιπλέον, η lispro ενεργοποιεί και τους υποδοχείς της ινσουλίνης (24,65). Κάποιοι ερευνητές αμφισβήτησαν την ασφάλεια της χρήσης της, όσον αφορά τις νεογνικές ανωμαλίες, αλλά προς το παρόν δεν έχουν επιβεβαιωθεί (140).

Ο Jovanovic L. et al (90) σχεδίασε μία έρευνα προκειμένου να υπολογίσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ινσουλίνης lispro. Σε 42 γυναίκες με GDM, που απέτυχαν να διατηρήσουν φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης μόνο με τη δίαιτα, στις μισές δόθηκε μίγμα NPH και regular ινσουλίνης και στις άλλες μισές μίγμα NPH και lispro ινσουλίνης. Μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, η lispro-ομάδα είχε σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης χωρίς ταυτόχρονη αύξηση των επεισοδίων υπογλυκαιμίας. Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκε αύξηση αντισωμάτων είτε της ινσουλίνης είτε της lispro.

Επειδή η μεταφορά της ινσουλίνης από τον πλακούντα γίνεται μόνο μέσω της δέσμευσής της από την ανοσογλοβουλίνη, η έλλειψη αντισώματος για την lispro οδηγεί σε μικρή έως και καθόλου μεταφορά της στο έμβρυο (65).

Εκτός από την lispro, το 2000 εγκρίθηκε στις ΗΠΑ ένα άλλο ανάλογο ινσουλίνης, η [ινσουλίνη “aspart”](#). Έχει παρόμοια δράση με αυτή της lispro (141).

Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται όλα τα ανάλογα ινσουλίνης που υπάρχουν έως αυτή τη στιγμή. Αναφέρεται η δομή τους, τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά τους και το εάν χρησιμοποιούνται ή βρίσκονται ακόμα σε πειραματικό στάδιο (141):

ΑΝΑΛΟΓΑ	ΔΟΜΗ	ΧΑΡΑΚΗΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ
NovoSol	Arg(B27)Gly(A21)	Μακράς διάρκειας, χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας	Οι έρευνες διακόπηκαν
Basal	Thr(B30)		
Asp(B10)	Asp(B10)	Μικρής διάρκειας, γρήγορης απορρόφησης, ισχυρή μεταβολική ισχύ	Οι έρευνες διακόπηκαν
Lispro	Lys(B28)Pro(B29)	Μικρής διάρκειας, γρήγορης απορρόφησης	Χρησιμοποιείται από το 1996
Aspart	Asp(B28)	Μικρής διάρκειας, γρήγορης απορρόφησης	Έχει εγκριθεί αλλά δεν βρίσκεται ακόμα στο εμπόριο
HOE 901	Gly(A21)Arg(B31)Arg(B32)	Μακράς διάρκειας, δράση χωρίς “κορυφές”, χαμηλοί ρυθμοί υπογλυκαιμίας	Κλινική χρήση
WW99-S32	N(ε)-palmitoyl Lys(B29)	Μακράς διάρκειας, μικρές παραλλαγές, υψηλά αναπαραγωγίσιμο φαρμακοκινητικό προφίλ	Προκλινικά και κλινικά πειράματα
NN304 (detemir)	LysB29-tetradecanoyl,des(B30)	Μακράς διάρκειας, δράση χωρίς “κορυφές”, μικρές παραλλαγές	Προκλινικά και κλινικά πειράματα

ΧΡΗΣΗ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΚΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ

Όπως προαναφέρθηκε, εάν οι διατροφικές οδηγίες και η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας δεν επιτυγχάνουν τα επιθυμητά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα τότε είναι αναγκαία η έναρξη χορήγησης ινσουλίνης. Εκτός, όμως, από την ινσουλίνη χρησιμοποιήθηκαν κατά καιρούς και διάφορα υπογλυκαιμικά δισκία. Η θεραπεία ξεκινούσε με 850mg μετφορμίνης ή 5 mg glibenclamide και εφόσον δεν πετύχαιναν καλό γλυκαιμικό έλεγχο αντικαθιστούνταν από την ινσουλίνη. Τελικά, όμως, η χρήση τους απαγορεύτηκε λόγω της τερατογενούς δράσης τους (3). Η μετφορμίνη συσχετίστηκε με αυξημένα ποσοστά προεκλαμψίας και περιγεννητικής θνησιμότητας (142).

Η σουλφονουρία διαπερνά τον πλακούντα και δίνει απότομα ώθηση στην εμβρυϊκή υπερινσουλιναιμία οδηγώντας σε μακροσωμία, ανώμαλη σωματική ανάπτυξη του εμβρύου

και εμβρυϊκή υπογλυκαιμία. Η υδροχλωρική μετφορμίνη (glucophage) δε θεωρείται, επίσης, ασφαλές στη χρήση του (12).

Ενθαρρυντικά είναι τα στοιχεία από τη δεύτερη γενιά υπογλυκαιμικών δισκίων (gluburide). Θεωρείται ότι δεν διαπερνούν τον πλακουντιακό φραγμό στις διαβητικές γυναίκες σε αντίθεση με τα δισκία της πρώτης γενιάς (tolbutamide, chloropropamide). Πρέπει, όμως, ακόμα να γίνουν πολλές έρευνες ώσπου να επιτραπεί η χρήση τους (9,27,143).

Ο μηχανισμός δράσης αυτών των φαρμάκων έχει μακροπρόθεσμα και κοντοπρόθεσμα αποτελέσματα. Αυξάνουν την έκκριση της ινσουλίνης κατά τη διάρκεια των 2-3 μηνών χορήγησής τους και αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Όταν δεν πετυχαίνουν τον σκοπό τους ξεκινά η χορήγηση ινσουλίνης πριν τον ύπνο ώστε να μειωθεί η παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ (27).

Υπάρχουν βέβαια και φάρμακα που προκαλούν υπεργλυκαιμία (διουρητικά θειαζίδης, β-blockers, αναστολείς πρωτεάσης κορτικοστεροειδή, νιασίνη, πενταμιδίνη, αντιψυχωσικά, κ.α.) αλλά στο GDM δεν μας απασχολούν διότι λίγο πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης απαγορεύεται η λήψη σχεδόν όλων των φαρμάκων (134).

Μέρος Δ: διατροφικές συστάσεις μικροθρεπτικών συστατικών

Στην εγκυμοσύνη, ο μητρικός μεταβολισμός υφίσταται σημαντικές μετατροπές από τις ορμόνες με αποτέλεσμα μεγάλο μέρος των μικροθρεπτικών συστατικών να επαναπροσανατολίζεται προς τον πλακούντα, το αναπτυσσόμενο έμβρυο καθώς και τον μαστικό αδένα. Η λειτουργία των νεφρών αλλάζει ώστε να απομακρυνθούν ταχύτατα τα μεταβολικά απόβλητα της μητέρας και του εμβρύου προκαλώντας, όμως, και αυξημένες απώλειες υδατοδιαλυτών βιταμινών (π.χ. φυλλικό οξύ). Ταυτόχρονα, ο όγκος και η σύσταση του αίματος μεταβάλλονται κατά την κύηση. Στο 3^ο τρίμηνο, ο όγκος του αίματος αυξάνεται κατά 35-40% πάνω από τα επίπεδα της μη εγκύου γυναίκας εξαιτίας της 45-50% αύξησης του όγκου του πλάσματος και της 15-20% αύξησης της μάζας των ερυθροκυττάρων (144).

Απόρροια των παραπάνω είναι οι αυξημένες ανάγκες για τα περισσότερα από τα μικροθρεπτικά κατά τη διάρκεια της κύησης. Ο υπολογισμός των θρεπτικών απαιτήσεων γίνεται με μία προσαύξηση της ποσότητας πρόσληψης πάνω από το συνιστώμενο όριο της υγιούς μη εγκύου γυναίκας ώστε να καλυφθούν οι ανάγκες της εμβρυϊκής ανάπτυξης και των μεταβολών στο μητρικό ιστό. Βέβαια, αυτός ο υπολογισμός δεν είναι ακριβής διότι δεν λαμβάνει υπόψη τις μεταβολικές αλλαγές που συμβαίνουν στην απορρόφηση και την απέκκριση των μικροθρεπτικών συστατικών (144).

Μπορεί να αναπτυχθούν ανεπάρκειες σε κάποια από τα μικροθρεπτικά συστατικά λόγω απωλειών, δυσαπορρόφησης, ανεπαρκής πρόσληψης, έλλειψης γνώσης των πραγματικών αναγκών της εγκύου ή διατροφικών taboos και συνηθειών της ίδιας της μητέρας. Γι' αυτό το λόγο, καθώς εξελίσσεται η κύηση μπορεί να δοθούν ακόμα και συμπληρώματα με σκοπό τη μείωση των περιγεννητικής θνητότητας και θνησιμότητας (144).

Οι συνιστώμενες προσλήψεις μετάλλων, βιταμινών και ιχνοστοιχείων δεν διαφέρουν μεταξύ υγιών εγκύων και γυναικών με GDM. Τυχόν ειδικές παρατηρήσεις για τον GDM, που μπορεί να γίνουν σε κάποια από τα στοιχεία, θα παρατεθούν στη συνέχεια του κεφαλαίου.

Στον παρακάτω πίνακα (115,116,144) φαίνονται συνοπτικά οι συνιστώμενες διατροφικές προσλήψεις όλων των μικροθρεπτικών συστατικών για εγκύους, το ποσοστό αύξησης των θρεπτικών αναγκών τους σε σύγκριση με τις μη εγκύους και πηγές τροφίμων:

ΜΙΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ	RDA / DRI	% ΑΥΞΗΣΗ	ΠΗΓΕΣ (145,146)
Ασβέστιο (mg)	1000-1300	33	γάλα, τυρί, όσπρια, πράσινα φυλλώδη λαχανικά
Φώσφορος (mg)	700-1250	0	γάλα, τυρί, δημητριακά, κρέας
Μαγνήσιο (mg)	350-400	9	πράσινα φυλλώδη λαχανικά, δημητριακά
Σίδηρος (mg)			
Πολύ χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας	179-299	203-407	κρέας (μηρυκαστικών, χοιρινό), συκώτι, πράσινα φυλλώδη λαχανικά, δημητριακά, όσπρια
Χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας	92-152	187-375	
Μέτριας βιοδιαθεσιμότητας	46-76	187-375	
Υψηλής βιοδιαθεσιμότητας	31-61	182-454	
Ψευδάργυρος (mg)	11-13	37	κόκκινο κρέας, τυρί, γάλα, όσπρια
Χαλκός (μg)	1000	11	συκώτι, πράσινα φυλλώδη λαχανικά
Ιώδιο (μg)	220	47	θαλασσινά, γάλα, τυρί, δημητριακά, ιωδιωμένο αλάτι
Χρώμιο (μg)	29-30	50	κόκκινο κρέας, ολικής άλεσης προϊόντα δημητριακών, όσπρια, μπαχαρικά
Φθόριο (mg)	3	0	τσάι
Μολυβδαίνιο (μg)	50	1	όσπρια
Σελήνιο (μg)	60	8	δημητριακά (ανάλογα με τη περιεκτικότητα του εδάφους), ψάρια, κρέας, αβγά
Vit. A (μg RE)	770	10	<u>Ρετινόλη</u> : κρέας, εμπλουτισμένα γαλακτοκομικά προϊόντα, συκώτι, άλλα εντόσθια, κρόκος αβγού, ιχθυέλαια <u>Β-Καροτίνη</u> : φρούτα, κίτρινα και πράσινα φυλλώδη λαχανικά
Vit. D (μg)	5	0	λιπαρά ψάρια, εμπλουτισμένα γαλακτοκ. προϊόντα, συκώτι, κρόκος αβγού
Vit. E (mg α-TE)	15	0	ελαιόλαδο, άλλα φυτικά έλαια, ξηροί καρποί, δημητριακά ολικής άλεσης, πράσινα λαχανικά, σπόροι, ξηρά φασόλια
Vit. K (μg)	75-90	0	μπρόκολο, λάχανο, φυτικά έλαια, πράσινα φυλλώδη λαχανικά, γιαούρτι, κρόκος αβγού, συκώτι, πατάτα, γαλακτοκομικά προϊόντα, σόγια
Vit. C – Ασκορβικό οξύ (mg)	80-85	13	εσπεριδοειδή, ντομάτα, πιπεριά, πράσινα φυλλώδη λαχανικά, πατάτα
Vit. B ₁ – Θειαμίνη (mg)	1.4	27	δημητριακά ολικής άλεσης, χοιρινό, αρνί, ψάρια, πουλερικά, συκώτι
Vit. B ₂ – Ριβοφλαβίνη (mg)	1.4	27	ξηροί καρποί, γαλακτοκομικά προϊόντα, μαγιά μπύρας, σόγια, δημητριακά ολικής άλεσης
Vit. B ₃ – Νιασίνη (mg NE)	18	28	εμπλουτισμένο ψωμί και δημητριακά, αραχίδες, άπαχο κρέας, πουλερικά, ψάρια, χταπόδι, πλιγούρι
Vit. B ₆ – Πυριδοξίνη (mg)	1.9	46	πράσινα φυλλώδη λαχανικά, ξηρά φασόλια, πατάτες, μπανάνα
Vit. B ₁₂ - Κυανοβαλαμίνη (μg)	2.6	8	άπαχο κρέας, εντόσθια, ψάρια, οστρακοειδή, γαλακτοκομικά προϊόντα, μαγιά μπύρας
Φυλλικό οξύ (μg)	600 (1362 nmol DFE)	50	πράσινα φυλλώδη λαχανικά, συκώτι, μαγιά μπύρας, πορτοκάλι, ρεβύθια, βλήτα
Βιοτίνη (μg)	30	0	γάλα, συκώτι, κρόκος αβγού, λαχανικά
Παντοθενικό οξύ (mg)	6	20	συκώτι, καρδιά, μανιτάρια, αβοκάντο, άπαχο γάλα, γλυκοπατάτα, ζύμη
Χολίνη (mg)	450	9	αβγό, συκώτι, φασόλια σόγιας, κρέας μοσχαρίσιο, γάλα, φυστίκια, μαρούλι, λάχανο, βρώμη

ΚΥΡΙΟΤΕΡΑ ΜΕΤΑΛΛΑ, ΙΧΝΟΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΕΣ

ΣΙΔΗΡΟΣ (Fe)

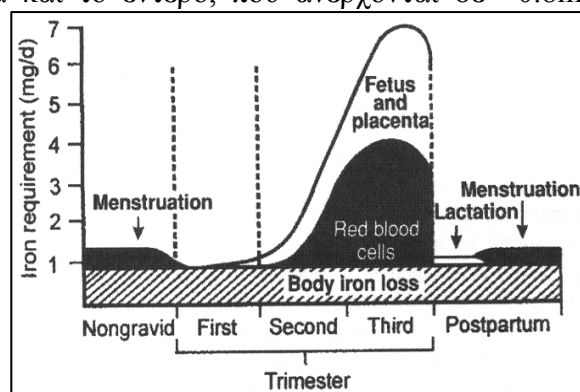
Η απαιτούμενη καθημερινή πρόσληψη Fe στην εγκυμοσύνη αυξάνεται σταδιακά κατά 187-407% (ανάλογα με το βαθμό βιοδιαθεσιμότητας του Fe) στο 2^ο μισό της κύησης, παρά τις σχετικά μειωμένες απώλειες και την αύξηση της απορρόφησης του μετάλλου (147).

Υπολογίζοντας, στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο κύησης: α) το κόστος ανάπτυξης της μάζας των ερυθροκυττάρων, β) την εμβρυϊκή ανάπτυξη, γ) τις ανάγκες του πλακούντα και δ) τις απώλειες σε αίμα στον τοκετό, φτάνουμε συνολικά σε 1290mg απώλειας σιδήρου, αν και η ποσότητα που χάνεται στον τοκετό είναι ένας παράγοντας που δεν μπορεί να υπολογιστεί επακριβώς. Από την άλλη μεριά, η αμμηγόρροια για 10-15 μήνες μειώνει τις απώλειες κατά 240-480mg (βλ. πίνακα). Με βάση τους παραπάνω υπολογισμούς η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη Fe είναι ~4-6mg/ημέρα στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο (147,148). Τις τελευταίες 6-8 εβδομάδες μπορεί να φτάσει και τα 10mg/ημέρα (147).

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Ερυθροκύτταρα	- 570mg
Εμβryo	- 200-370mg
Πλακούντας Ουασόλιοςλόπος	25-100mg

Η ανάγκη του μητρικού οργανισμού για Fe δεν είναι σταθερή καθώς εξελίσσεται η κύηση. Ειδικότερα, στο 1^ο τρίμηνο, οι απαιτήσεις μειώνονται εξαιτίας της αμμηγόρροιας (σώζονται ~0.56mg Fe /ημέρα) αλλά και της ελαφρά μειωμένης ερυθροποιητικής δραστηριότητας. Οι μόνες απώλειες είναι από το δέρμα, τα ούρα και το εντέρο, που ανέρχονται σε ~0.8mg Fe/ημέρα. Στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο, οι απαιτήσεις σε Fe αρχίζουν να ανεβαίνουν. Η αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου από τη μητέρα και το έμβryo σχετίζονται με σημαντικές αιματολογικές αλλαγές (45% αύξηση του συνολικού όγκου του αίματος, 50% αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων, 30% αύξηση της μάζας της αιμοσφαιρίνης), η οποίες οδηγούν σε μείωση των επιπέδων του Fe στο αίμα και τελικά σε αναιμία. Πάντως, οι αλλαγές αυτές δεν είναι μόνιμες, αλλά επιστρέφουν στα φυσιολογικά επίπεδα μετά τον τοκετό (147). Στο παραπάνω σχήμα (147), φαίνεται η άνιση κατανομή των απαιτήσεων σε Fe καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης αλλά και στο θηλασμό.



Όσον αφορά την απορρόφηση του μετάλλου, στην αρχή της κύησης είναι μειωμένη λόγω των μικρών απαιτήσεων του μητρικού οργανισμού. Στο 1^ο τρίμηνο η απορρόφηση φτάνει μόλις

το 0.7%, σε σύγκριση με το 4.5% της 24^{ης} εβδομάδας, το 13.5% της 36^{ης} εβδομάδας και το 6.5% της 8^{ης} εβδομάδας μετά τον τοκετό. Ουσιαστικά, η απορρόφηση μειώνεται το 1^ο τρίμηνο, αυξάνεται στο 2^ο και στο 3^ο τρίμηνο και παραμένει υψηλή για λίγους μήνες μετά τον τοκετό ώστε να επανατροφοδοτηθούν οι αποθήκες του μητρικού οργανισμού (147).

Ο τρόπος υπολογισμού των επιπέδων του Fe στον οργανισμό της μητέρας γίνεται μέσα από τις μετρήσεις Fe ορού, φεριτίνης ορού, τρανσφερίνης και αιμοσφαιρίνης. Σε όλες τις παραμέτρους οι τιμές είναι χαμηλότερες σε σύγκριση με αυτές μίας φυσιολογικής μη εγκύου γυναίκας, εξαιτίας της αύξησης του όγκου του πλάσματος. Εξαίρεση αποτελεί η τρανσφερίνη ορού όπου αυξάνεται όταν υπάρχει έλλειψη Fe (147). Ο καλύτερος βιοχημικός δείκτης για τον Fe είναι η φεριτίνη.

Κατά την κύηση μπορεί να αναπτυχθεί ανεπάρκεια σιδήρου ή σιδηροπενική αναιμία σε ποσοστό 18% στις ανεπτυγμένες χώρες και 40-88% στις αναπτυσσόμενες (149). Μόνο, όμως στη 2^η περίπτωση επηρεάζονται οι αποθήκες Fe του εμβρύου. Εάν τα επίπεδα αιμογλοβίνης είναι <110g/L τότε έχουμε αναιμία (150). Η αναιμία σχετίζεται με χαμηλό βάρος γέννησης, αυξημένα ποσοστά πρόωρης γέννας και αυξημένη μητρική και νεογνικής θνησιμότητα (151).

Ο Fe μεταφέρεται στο έμβρυο μέσω του πλακούντα. Το μεγαλύτερο ποσό μετάλλου μεταφέρεται στο έμβρυο μετά την 30^η εβδομάδα κύησης, την ίδια στιγμή που αυξάνεται και το ποσοστό απορρόφησης του Fe από τη μητέρα. Η τρανσφερίνη του ορού μεταφέρει τον Fe από τη μητρική κυκλοφορία στους υποδοχείς της, που βρίσκονται στην εξωτερική επιφάνεια του συγκυτιοτροφοβλάστη. Η ολοτρανσφερίνη, μέσω ενδοκύττωσης, μπαίνει στο εσωτερικό και απελευθερώνει τον Fe ενώ η ίδια επιστρέφει στη μητρική κυκλοφορία. Ο ελεύθερος Fe δεσμεύεται από την φεριτίνη των κυττάρων του πλακούντα και μεταφέρεται στην αποτρανσφερίνη, η οποία μπαίνει στην εμβρυϊκή κυκλοφορία ως ολοτρανσφερίνη. Όταν τα επίπεδα Fe στον πλακούντα είναι χαμηλά, αυξάνεται ο αριθμός των υποδοχέων της τρανσφερίνης. Με αυτό τον μηχανισμό αυξάνεται η απορρόφηση Fe από το έμβρυο και μπορεί να αποκτήσει συγκέντρωση του μετάλλου μεγαλύτερη από αυτή της μητέρας (151). Η ικανότητα, όμως, αυτή δεν είναι απεριόριστη.

Προκειμένου να διατηρηθεί η ισορροπία των επιπέδων του Fe στην εγκυμοσύνη, η έγκυος θα πρέπει να έχει επαρκή σωματικά αποθέματα του μετάλλου από την αρχή της κύησης. Η γυναίκα, που καταναλώνει δίαιτα πλούσια σε υψηλής βιοδιαθεσιμότητας Fe πριν την σύλληψη, έχει αποθηκευμένα ~300mg Fe τα οποία έχουν την δυνατότητα να την καλύψουν στους 9 μήνες κυοφορίας αρκεί να εξακολουθήσει να τρέφεται σωστά. Συνήθως, όμως, οι αποθήκες του οργανισμού έχουν ελλείψεις (147).

Σε δίαιτες που περιέχουν Fe με υψηλή βιοδιαθεσιμότητα, δηλαδή που περιλαμβάνουν κρέας, ψάρι, πουλερικά και τρόφιμα με ασκορβικό οξύ, η ημερήσια πρόσληψη της εγκύου φτάνει τα

3-5mg ημερησίως. Σε γυναίκες που το διαιτολόγιό τους περιλαμβάνει κυρίως δημητριακά και λαχανικά, ενώ είναι περιορισμένο σε κρέας, τότε προσλαμβάνουν Fe χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας (147). Και στις 2 περιπτώσεις, είναι αμφίβολο να υπάρχει η δυνατότητα κάλυψης των απαιτούμενων ποσοτήτων Fe μόνο από τη διαίτα, γι' αυτό και επιβάλλεται η χρήση συμπληρωμάτων (148,150). Αυτό, βέβαια, δε σημαίνει πως η έγκυος θα πρέπει να εφησυχαστεί όσον αφορά τη πρόσληψη Fe από τη διατροφή παίρνοντας 1 χάπι συμπληρώματος αλλά ούτε και οι γιατροί και οι διαιτολόγοι να καλλιεργούν αυτή την εντύπωση (150). Επιπλέον, στις γυναίκες που είχαν προϋπάρχουσα αναιμία πριν την κύηση, τα συμπληρώματα Fe είναι λιγότερο αποτελεσματικά. Επομένως είναι καλύτερα να διορθώσουμε την ανεπάρκεια του μετάλλου πριν τη σύλληψη (149).

Σύμφωνα με τον WHO, όλες οι γυναίκες θα πρέπει να παίρνουν 30-60mg Fe καθημερινά για 6 μήνες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους ή 120mg εάν ο χρόνος που λαμβάνουν το συμπλήρωμα είναι μικρότερος. Συνήθως, η δόση του μετάλλου δίνεται μαζί με 250-300μg φυλλικού οξέος. Για τα βέλτιστα αποτελέσματα στην απορρόφηση της δόσης θα πρέπει να καταναλώνεται το συμπλήρωμα με άδειο στομάχι μαζί με 1 ποτήρι πορτοκαλάδας (147,152). Η έγκυος μπορεί να παραπονεθεί για γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία και δυσκοιλιότητα, κατά τη χορήγηση του συμπληρώματος. Λύση αποτελεί η χορήγηση θειικού άλατος Fe εντός ειδικής μεμβράνης, που καθυστερεί να απελευθερώσει το μέταλλο μέσα στο όξινο περιβάλλον του στομάχου και με αυτό τον τρόπο μειώνονται οι ανεπιθύμητες παρενέργειες (149).

Προσοχή θα πρέπει να δοθεί, επίσης, στην υπέρμετρη χορήγηση Fe διότι έχει συνδεθεί με αυξημένο σχηματισμό οξειδωτικών προϊόντων και την έναρξη διαφόρων παθογόνων διαδικασιών, όπως καρδιαγγειακές ασθένειες, νευροπάθειες και καρκίνο (149).

Άλλη μορφή χορήγησης Fe είναι τα εμπλουτισμένα σε Fe τρόφιμα, αλλά η παρεχόμενη ποσότητα είναι μικρή. Τελευταία, γίνονται προσπάθειες με τη βοήθεια της γενετικής να απομακρυνθούν από τα τρόφιμα οι παράγοντες που αναστέλλουν την απορρόφηση του μετάλλου π.χ. το φυτικό οξύ στα φασόλια. Τέλος, σε περιπτώσεις σοβαρής αναιμίας γίνονται ενδοφλέβιες εγχύσεις Fe (149).

Η χαμηλή συγκέντρωση Fe στο πλάσμα έχει συσχετισθεί με την πρόκληση οξειδωτικού stress που μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση προεκλαμψίας, υπέρτασης ακόμα και GDM (153). Αλλά και αντίστροφα, τα αυξημένα επίπεδα Fe στο αίμα σχετίζονται θετικά με την αυξημένη δυσανοχή στη γλυκόζη στο 3^ο τρίμηνο κύησης και κατ' επέκταση με την εμφάνιση GDM (154). Σε εγκύους, με μειωμένη ανοχή της γλυκόζης, έχουν παρατηρηθεί σημαντικά αυξημένα επίπεδα της φεριττίνης. Το γεγονός αυτό αποδίδεται είτε στο μειωμένο βαθμό της ανοχής της γλυκόζης είτε σε υψηλή πρόσληψη Fe γενικότερα (155).

ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ (Zn)

Με βάση τη συνολική αύξηση του μητρικού βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης και τη συγκέντρωση του Zn στους νεοσυντιθέμενους ιστούς, υπολογίζεται ότι οι επιπρόσθετες ανάγκες της μητέρας είναι $\approx 370\text{mg}$. Η ποσότητα αυτή αντιστοιχεί στο 5-7% της συνολικής σωματικής συγκέντρωσης του μετάλλου σε μη έγκυο γυναίκα. Το μεγαλύτερο μέρος του προσλαμβανόμενου Zn εναποτίθεται στο έμβρυο (57%) και στον μυ της μήτρας (24%) (152,156). Το DRI του Zn είναι 11mg για τις ενήλικες εγκύους και 13mg για τις ανήλικες, δηλαδή έχουμε 37% αύξηση των αναγκών σε σχέση με μία φυσιολογική μη έγκυο γυναίκα (116).

Η συγκέντρωση του ψευδαργύρου μειώνεται σταδιακά καθώς εξελίσσεται η κύηση εξαιτίας της αύξησης του όγκου του πλάσματος. Η μείωση είναι ακόμα μεγαλύτερη σε μολύνσεις, έντονη φυσική δραστηριότητα και κατανάλωση τροφής (144,156). Εάν δεν υπήρχε καμία ρύθμιση στην παραγωγή και στη βιολογική διαθεσιμότητα του Zn θα έπρεπε οι ανάγκες της εγκύου να καλυφθούν από τα οστά, με αποτέλεσμα την 80% μείωση της περιεκτικότητας των οστών στο μέταλλο αυτό. Προφανώς τέτοια μείωση δεν θα μπορούσε να επιτευχθεί γι' αυτό και ο μητρικός οργανισμός κατέφυγε σε άλλες λύσεις (152).

Οι επιπρόσθετες ανάγκες σε Zn στη κύηση μπορούν να καλυφθούν με αύξηση της πρόσληψης του μετάλλου ή με ρύθμιση της ομοιόστασής του στον οργανισμό. Οι έγκυοι θεωρείται ότι καταναλώνουν κατά μέσο όρο 10mg Zn ημερησίως και οι χορτοφάγοι έγκυοι 8mg Zn ημερησίως. Δεν υπάρχει κάποια ένδειξη ότι αυξάνεται η πρόσληψη του μετάλλου καθώς εξελίσσεται η κύηση οπότε ο οργανισμός καταλήγει σε ομοιοστατικές ρυθμίσεις προκειμένου να καλύψει τις ανάγκες του. Αυτές οι αλλαγές είναι εντονότερες σε γυναίκες με έλλειψη Zn (156).

Οι ομοιοστατικές αλλαγές αρχίζουν με αύξηση του βαθμού απορρόφησης του Zn από το έντερο κατά 29% στο 2^ο τρίμηνο και 33% στο 3^ο τρίμηνο, κερδίζοντας επιπλέον 1mg Zn ημερησίως. Η αύξηση, όμως, αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική. Συμπεριλαμβάνονται, επίσης, μείωση της ενδογενούς γαστροεντερικής απέκκρισης του μετάλλου και απελευθέρωσή του από τις μητρικές αποθήκες (το 30% βρίσκεται στα οστά). Δεν υπάρχει ένδειξη ότι μειώνεται η απέκκριση από τα νεφρά. Αντίθετα, έχουμε έως και 79% αύξηση του Zn των ούρων το 3^ο τρίμηνο. Η διακυμάνσεις, όμως, είναι πολύ μεγάλες γι' αυτό και δε θεωρείται στατιστικά σημαντική η απώλεια (150,156).

Παράγοντες που μπορούν να μειώσουν την απορρόφηση του Zn είναι: 1. το φυτικό οξύ και οι φυτ. ίνες λόγω της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας του μετάλλου, 2. το Ca, ο Cu και οι μεγάλες δόσεις συμπληρωμάτων Fe διότι δρουν ανταγωνιστικά στις θέσεις απορρόφησης στο έντερο,

3. οι γαστρεντερικές παθήσεις (π.χ. νόσος Crohn), 4. το κάπνισμα, 5. η υψηλή πρόσληψη αλκοόλ (15% των συνολικών θερμίδων), 6. έντονη φυσική δραστηριότητα και 7. ορισμένα φάρμακα (156).

Η μητρική ανεπάρκεια Zn έχει πολύ αρνητική επίδραση στην έκβαση της εγκυμοσύνης προκαλώντας καθυστέρηση της ενδομήτριας αύξησης και μειωμένο βάρος γέννησης, πρόωρο τοκετό, τερατογένεση, πνευματική καθυστέρηση του νεογνού, προεκλαμψία, υπέρταση, ενδομήτρια αιμορραγία, εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα με αποτέλεσμα τις συχνές μολύνσεις, προβληματική λειτουργία του θύμου αδένος, εμβρυϊκό ή νεογνικό θάνατο ακόμα και στειρότητα (144,156).

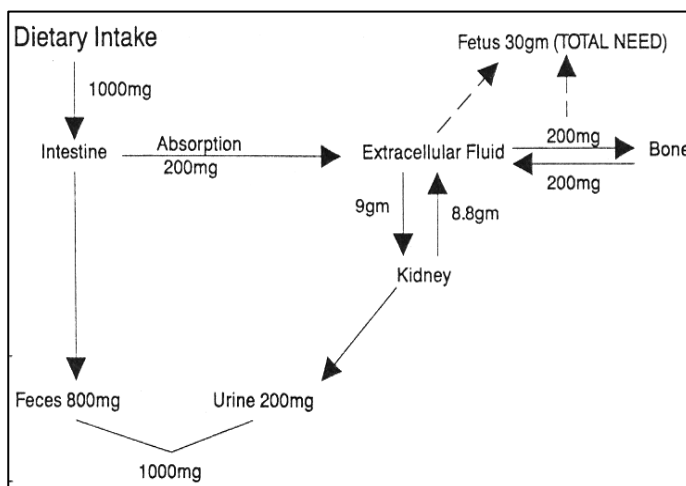
Τα διατροφικά συμπληρώματα παρέχονται στην περίπτωση πρόσληψης Fe >30mg/ημέρα και σε γυναίκες με χρόνια ανεπάρκεια Zn, έχοντας ευεργετικά αποτελέσματα στην έκβαση της κύησης. Στις γυναίκες υψηλού κινδύνου δίνονται προληπτικά 20-25mg στοιχειακού Zn ημερησίως ενώ στις φυσιολογικές εγκύους 15mg (144,152). Τα συμπληρώματα αυτά δίνονται στο ίδιο σκεύασμα μαζί με τα συμπληρώματα του Fe και του φυλλικού οξέος (157).

ΑΣΒΕΣΤΙΟ (Ca)

Η πρόσθετες ανάγκες του μητρικού οργανισμού κατά τη διάρκεια της κύησης είναι 65gr. Εάν δεν υπήρχε καμία ρύθμιση στην παραγωγή και στη βιολογική διαθεσιμότητα του Ca θα έπρεπε οι ανάγκες της εγκύου να καλυφθούν από τα οστά (το 99% του σωματικού Ca βρίσκεται στα οστά), με αποτέλεσμα την 7% μείωση της περιεκτικότητας των οστών στο μέταλλο αυτό. Αυτό, όμως, θα είχε ανεπανόρθωτες βλάβες στο σκελετό γι' αυτό και ο μητρικός οργανισμός κατέφυγε σε άλλες πηγές πρόσληψης του Ca. Πάντως, σε έκτακτες περιπτώσεις τα οστά μπορούν να αποτελέσουν πηγές (152).

Η απορρόφηση του Ca από το έντερο αυξάνεται κατά 57% στο 2^ο τρίμηνο και 72% στο 3^ο τρίμηνο (152,158,159). Θεωρώντας ότι η έγκυος προσλαμβάνει κατά μέσο όρο 1350mg Ca στο 3^ο τρίμηνο, έχουμε επιπλέον ~380mg απορροφήσιμα σε σχέση με πριν την κύηση. Εάν η γυναίκα έχει χρόνια ανεπαρκή πρόσληψη του μετάλλου τότε η απορρόφησή της φτάνει και σε μεγαλύτερα ποσοστά (152).

Η εγκυμοσύνη χαρακτηρίζεται ως μία κατάσταση υπερασβεστουρίας διότι παρατηρείται 46% αύξηση της απέκκρισης του μετάλλου στα ούρα το 3^ο τρίμηνο (152,158,159). Στο διπλανό σχήμα φαίνεται σχηματικά η ομοιό-



σταση του Ca στο μητρικό οργανισμό (158).

Η απορρόφηση του Ca αυξάνεται από την αρχή της κύησης. Την ίδια στιγμή, το ποσό του Ca, που μένει ενωμένο με τη πρωτεΐνη δέσμευσης του μετάλλου, στο πλάσμα μειώνεται βαθμιαία, ενώ η ελεύθερη ιοντική μορφή παραμένει σχετικά σταθερή. Ο ομοιοστατικός έλεγχος του ιοντικού ασβεστίου ελέγχεται από την σύνθετη αλληλεπίδραση της βιταμίνης D, της καλσιτονίνης και της παραθυρεοειδικής ορμόνης (144,158,160):

1. *Παραθυροειδή ορμόνη*: Είναι μονό πολυπεπτίδιο με 84 αμινοξέα. Κατά τη διάρκεια της κύησης μειώνονται οι συγκεντρώσεις της στο αίμα ή μένουν αμετάβλητες. Κύριος ρόλος της είναι η διατήρηση του Ca σε φυσιολογικά επίπεδα. Εάν τα επίπεδα του ιονισμένου μετάλλου είναι χαμηλά τότε αυξάνεται η έκκριση της ορμόνης και αντίστροφα. Η αύξηση της συγκέντρωσής της συνεπάγεται αυξημένη απορρόφηση Ca από το έντερο, μείωση της απέκκρισης του Ca από τα ούρα και κινητοποίηση των αποθεμάτων Ca των οστών.
2. *Καλσιτονίνη*: Είναι μονής αλυσίδας πολυπεπτίδιο με 32 αμινοξέα. Έχει αντίθετη δράση με αυτή της παραθυροειδούς ορμόνης αλλά δεν είναι άμεσος ανταγωνιστής της. Κύρια επίδρασή της είναι η αποτροπή απορρόφησης Ca από τα οστά.
3. *Βιταμίνη D*: Παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση του Ca. Δεν είναι αναγκαία η ύπαρξή της στη δίαιτα διότι μπορεί και συντίθεται από το δέρμα αρκεί να εκτεθεί το άτομο στον ήλιο. Βοηθά στην απορρόφηση του Ca στο έντερο και στην απέκκρισή του.
4. *Οιστρογόνα*: Τα επίπεδά τους αυξάνονται στη διάρκεια της κύησης. Ενισχύουν την γαστρεντερική απορρόφηση του Ca.

Η ανεπάρκεια Ca στην εγκυμοσύνη είναι σπάνια εκτός και αν προϋπάρχει υποθυρεοειδισμός ή σοβαρή διατροφική ανεπάρκεια του μετάλλου (144). Η έλλειψη Ca σχετίζεται θετικά με την πιθανότητα εμφάνισης υπέρτασης της κύησης, πρόωρου τοκετού, προεκλαμψίας, γι' αυτό και οι εγκυμονούσες θα πρέπει να καταναλώνουν καθημερινά το λιγότερο τη συνιστώμενη πρόσληψη (158). Επιπλέον, οι γυναίκες με ανεπάρκεια Ca κατά τη διάρκεια της κύησης διατρέχουν κίνδυνο μειωμένης πρόσληψης Ca του εμβρύου στο θηλασμό και ταυτόχρονα έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες εμφάνισης οστεοπόρωσης και διαταραγμένου μεταβολισμού Ca στα οστά σε μεγαλύτερη ηλικία (158).

Η κύρια διατροφική πηγή πρόσληψης του Ca είναι τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Η ημερήσια συνιστώμενη πρόσληψη για μία ενήλικη γυναίκα είναι 800mg Ca, ενώ για την ενήλικη έγκυο φτάνει τα 1200mg και την ανήλικη τα 1300mg παρόλο που η πρόσληψη έως και 2000mg δεν έχει αποδειχθεί επικίνδυνη για τα περισσότερα άτομα (158,161). Έχουμε, δηλαδή, αύξηση των αναγκών κατά 33%, που αντιστοιχεί στα 30g Ca που απαιτούνται για τον εμβρυϊκό σκελετό. Το 80% του προσλαμβανόμενου Ca εναποτίθεται στο έμβρυο (158). Ο ρυθμός συσσώρευσης Ca στο σκελετό του εμβρύου αυξάνει από 50mg Ca ημερησίως, την 20^η

εβδομάδα κύησης, στα 330mg την 35^η εβδομάδα και για το 3^ο τρίμηνο ο μέσος όρος κυμαίνεται στα 200-300mg Ca (69,162).

Στα νεογνά της διαβητικής μητέρας εμφανίζεται συχνά υποασβεσταιμία, η οποία πιθανολογείται ότι οφείλεται σε υποπαραθυρεοειδισμό, υπερφωσφαταιμία, υπομαγνησταιμία και έλλειψη vit. D. Ο παθολογικός μηχανισμός δεν είναι ακόμα γνωστός. Τα οστά αυτών των νεογνών έχουν υψηλότερη οστική μάζα σε σύγκριση με τα παιδιά των φυσιολογικών γυναικών. Η αιτία είναι τα αυξημένα επίπεδα της ινσουλίνης τα οποία ευνοούν την εναπόθεση Ca στα οστά και κατ' επέκταση αυξάνουν τις απαιτήσεις του εμβρύου στο μέταλλο αυτό (160).

Οι περισσότερες γυναίκες παγκοσμίως δεν καταναλώνουν την απαραίτητη ποσότητα Ca πριν φτάσουν στην κατάσταση της εγκυμοσύνης γι' αυτό και πρέπει να παίρνουν καθημερινά συμπλήρωμα διατροφής ~250mg Ca/ημέρα (152). Δυστυχώς, όμως, η επίδραση που έχουν τα συμπληρώματα στις αλλαγές του μεταβολισμού του Ca και των οστών της μητέρας είναι μικρή, με εξαίρεση τις γυναίκες με χρόνια έλλειψη Ca και τις ανήλικες μητέρες. Υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν ότι τα συμπληρώματα Ca είναι ασφαλή και προστατεύουν ως ένα βαθμό από την εμφάνιση της κυητικής υπέρτασης, της προεκλαμψίας, άλλων περιγενετικών επιπλοκών και της κατάθλιψης (159,161,163,164,165).

Το Ca μπορεί να βρεθεί σε τρόφιμα που αποτελούν πλούσιες πηγές του αλλά η απορρόφηση του μετάλλου από τον μητρικό οργανισμό θα εξαρτηθεί από τη βιοδιαθεσιμότητά του στο κάθε τρόφιμο. Περίπου το 75% του διαιτητικού Ca προέρχεται από τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Η απορρόφηση είναι η ίδια τόσο στο γάλα όσο και στο γιαούρτι και το τυρί παρά την αλλαγή της περιεκτικότητας σε λακτόζη και τη χημική μορφή του μετάλλου. Η βιοδιαθεσιμότητα του Ca στα φυτά επηρεάζεται από την περιεκτικότητά τους σε οξαλικό και φυτικό οξύ, τα οποία είναι παρεμποδιστές της απορρόφησής του. Δηλαδή η απορρόφηση του Ca είναι αντιστρόφως ανάλογη της συγκέντρωσης αυτών των οξέων. Ως αποτέλεσμα, η βιοδιαθεσιμότητα είναι χαμηλή στο σπανάκι και στο ρύον, ενδιάμεση στις γλυκοπατάτες και υψηλή στο λάχανο και το μπρόκολο. Αξιοσημείωτη εξαίρεση αποτελούν τα φασόλια σόγιας, τα οποία είναι πλούσια σε οξαλικό και φυτικό οξύ αλλά η βιοδιαθεσιμότητα του Ca είναι εξίσου υψηλή. Αντίθετα, τα φρέσκα φασόλια έχουν χαμηλότερη βιοδιαθεσιμότητα (166).

Η απώλεια σε Ca από τα ούρα κυμαίνονται κατά τη διάρκεια της κύησης και οι διατροφικοί παράγοντες που επηρεάζουν αυτή την απώλεια είναι η διαιτητική πρωτεΐνη, η καφεΐνη και η πρόσληψη Na. Συγκεκριμένα, για κάθε 2300mg Na απεκκρίνονται από τα νεφρά 40-60mg Ca γι' αυτό και συνίσταται η περιορισμένη λήψη άλατος. Όσον αφορά την πρωτεΐνη, για διπλάσια πρόσληψη του μακροθρεπτικού συστατικού έχουμε 50% αύξηση της απέκκρισης του Ca (για κάθε επιπλέον gr πρωτεΐνης έχουμε απώλεια ≥ 1.75 mg Ca ημερησίως). Όταν η

πρωτεΐνη είναι πλούσια σε P (κρέας, δημητριακά, φασόλια, γαλακτοκομικά προϊόντα), μειώνει μεν την απώλεια του Ca από τα ούρα αυξάνει, όμως, την απώλεια από τα κόπρανα. Επιπλέον, οι πρωτεΐνες που είναι πλούσιες σε θείο, μέσω του μεταβολισμού τους αποδίδουνθειϊκό άλας, το οποίο οξινίζει τα ούρα και οδηγεί σε μεγαλύτερες απώλειες Ca. Δύο στρατηγικές ελαχιστοποιούν την επίδραση της διαιτητικής πρωτεΐνης στην ισορροπία του Ca. Πρώτον, είναι η κατανάλωση δίαιτας χαμηλής σε πρωτεΐνη με χαμηλή περιεκτικότητα σε θείο. Αυτό, όμως, είναι δύσκολο διότι ο περιορισμός των δημητριακών, των ξηρών καρπών, των σπορίων και άλλων φυτικών τροφών είναι πολύ αυστηρός. Δεύτερον, είναι η υψηλή κατανάλωση Ca τόσο από την τροφή όσο και από συμπληρώματα. Η δεύτερη λύση είναι η πιο εφικτή. Τέλος, η κατανάλωση 1 κούπας καφέ (240ml) μειώνει την επαναρρόφηση του Ca μόλις κατά 2-3mg, οπότε ακόμα και η αυξημένη κατανάλωση καφεΐνης δεν οδηγεί σε σημαντικές απώλειες (166).

Επιπλέον, χαμηλή πρόσληψη Ca έχει συσχετισθεί με μειωμένη πρόσληψη Mg, ριβοφλαβίνης, B₆, B₁₂ και θειαμίνης (166).

Η υπερβολική πρόσληψη οδηγεί σε υπερασβεστιουρία και σε νεφρόλιθους. Γενικά, δε θα πρέπει η ημερήσια πρόσληψη να ξεπερνά τα 2500mg Ca (115,116,144).

ΦΩΣΦΟΡΟΣ (P)

Η συγκέντρωση του φωσφόρου παραμένει αμετάβλητη κατά τη διάρκεια της κύησης λόγω των μητρικών προσαρμογών (144).

Έως σήμερα οι ερευνητές δεν έχουν ενδείξεις που να υποστηρίζουν την ύπαρξη αυξημένων αναγκών και την αναγκαιότητα χορήγησης συμπληρωμάτων P σε εγκύους. Δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές αλλαγές ούτε στον P των οστών ούτε στον P του αίματος της γυναίκας, ενώ οι ποσότητες που περιέχονται στα τρόφιμα είναι επαρκείς για να καλυφθούν οι ημερήσιες ανάγκες των 700mg των ενήλικων και των 1250mg των ανήλικων. Πάντως, ως ανώτατο ασφαλές όριο πρόσληψης P στη κύηση θεωρούνται τα 3500-4000mg ημερησίως (115,116,144).

ΜΑΓΝΗΣΙΟ (Mg)

Η συγκέντρωση του Mg παραμένει αμετάβλητη ως το 3^ο τρίμηνο της κύησης όπου και μειώνεται τότε απότομα (144). Ειδικά στον GDM, η μείωση είναι ακόμα μεγαλύτερη γι' αυτό και η διαβητική κύηση έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο αγγειακών ανωμαλιών (υπέρταση, προεκλαμψία) (167).

Το Mg, όπως το Cu και ο P, βρίσκεται αποθηκευμένο κυρίως στα οστά. Η βιοχημικά ενεργή ποσότητα βρίσκεται στα κύτταρα του μυϊκού και νευρικού ιστού. Ανεπάρκεια του Mg οδηγεί

σε νευρομυϊκή δυσλειτουργία (σπασμοί, τρέμουλο) που μπορεί να εμφανιστεί και κατά τη διάρκεια του τοκετού (112). Επίσης, υπάρχει ο κίνδυνος εμφάνισης υπέρτασης της κύησης (144).

Το έμβρυο χρειάζεται 1g για την ανάπτυξή του καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης (146). Η ποσότητα αυτή μπορεί να καλυφθεί από την τροφή. Το DRI της εγκύου (350mg για την ενήλικη και 400mg για την ανήλικη) είναι μόλις 9% υψηλότερο από τη συνιστώμενη πρόσληψη της μη εγκύου γι' αυτό και δε θεωρείται απαραίτητη η χορήγηση συμπληρωμάτων ακόμα και στις γυναίκες υψηλού κινδύνου (115,116,144).

ΧΑΛΚΟΣ (Cu)

Η συγκέντρωση του Cu αυξάνεται σταδιακά καθώς εξελίσσεται η κύηση (144). Το DRI της ανήλικης και ενήλικης εγκύου είναι 1000μg, δηλαδή 11% παραπάνω από τις απαιτήσεις της μη εγκύου γυναίκας (115,116,152). Όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με τον Cu μεγάλες δόσεις Zn και Fe τότε μειώνεται η απορρόφησή του από το έντερο λόγω ανταγωνιστικής δράσης των άλλων 2 μετάλλων (168). Στη περίπτωση αυτή, χορηγείται και συμπλήρωμα Cu των 2mg (152). Πάντως, η ημερήσια πρόσληψη δε θα πρέπει να ξεπερνά τα 10mg ημερησίως (115,116). Η κάλυψη των αναγκών σε Cu είναι απαραίτητη εξαιτίας της τερατογενούς δράσης της ανεπάρκειας του μετάλλου (169).

Έχουν παρατηρηθεί υψηλές συγκεντρώσεις του Cu στα διαβητικά άτομα με επιπλοκές νεφροπάθειας, υπέρτασης και καρδιαγγειακών παθήσεων. Δε γνωρίζουμε εάν ο λόγος ανόδου των τιμών του Cu είναι ο ίδιος ο Σ.Δ. ή οι επιπλοκές του (168). Σε καμία περίπτωση, όμως, δεν έχει συσχετισθεί αιτιολογικά η συγκέντρωση του Cu με τον GDM (170).

ΙΩΔΙΟ (I)

Στην κύηση, οι απαιτήσεις σε I αυξάνονται κατά 47%, φτάνοντας το DRI είναι 220mg I για την ενήλικη και ανήλικη έγκυο (115,116). Ως αποτέλεσμα της έλλειψης I οδηγούμαστε σε μειωμένη εμβρυϊκή ανάπτυξη, σε κρετινισμό και σε διανοητική καθυστέρηση των νεογνών (112,146). Παλαιότερα, οι επιστήμονες θεωρούσαν ότι μόνο η χορήγηση συμπληρωμάτων πριν τη σύλληψη μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση του κρετινισμού. Αποδείχθηκε, όμως, ότι και η χορήγηση I πριν το τέλος του 2^{ου} τριμήνου έχει προστατευτική δράση στον εμβρυϊκό εγκέφαλο από την ανεπάρκεια I (146).

Το I μεταφέρεται στο έμβρυο μέσω του πλακούντα με ενεργητική μεταφορά (112).

ΣΕΛΗΝΙΟ (Se)

Η γνώση της απορρόφησης του Se από τα τρόφιμα ή τα συμπληρώματα δεν μας χρησιμεύει επειδή η βιολογική διαθεσιμότητά του εξαρτάται από τη μετατροπή του απορροφούμενου ιχνοστοιχείου σε μία βιολογικά ενεργή μορφή και τη χρησιμοποίησή του από τους ιστούς. Η σεληνομεθειονίνη (selenomethionine) απορροφάται και διατηρείται στους ιστούς καλύτερα από τα ανόργανα selenate και selenite αλλά δεν είναι ικανή να διατηρήσει τα επίπεδα του Se (που καθορίζονται από τη δραστηριότητα της περοξειδάσης του γλουτάθειου των αιμοπεταλίων), όπως μπορούν τα πλούσια σε Se σίτος και μαγιά (152).

Στον διπλανό πίνακα φαίνονται η ισορροπία απορρόφησης-απέκκρισης του Se πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης.

Η απορρόφηση δεν αλλάζει σημαντικά.

Συνεπώς, η νεφρική λειτουργία είναι αυτή που ρυθμίζει την ομοιοσταση του Se, μέσω της μείωσης των απωλειών

ΠΙΝΑΚΑΣ: Απορρόφηση και ισορροπία του Se σε φυσιολογικές γυναίκες και εγκύους			
	Φυσιολογικές γυναίκες	Αρχή εγκυμοσύνης	Τέλος εγκυμοσύνης
Κατανάλωση Se μg/d	150±2	154±1	158±2
Απορρόφηση Se %	78±2	81±1	84±1
Se κοπράνων μg/d	28±1	33±1	28±1
Se ούρων μg/d	111±2	100±6	96±2
Ισορροπία Se μg/d	11±2	21±4	34±2

από τα ούρα, και όχι το έντερο (152).

Υπολογίζεται ότι υπάρχουν 0.2-0.3 mg Se/Kgr μυϊκής μάζας. Θεωρώντας, λοιπόν, ότι στην εγκυμοσύνη αυξάνεται το σωματικό βάρος της γυναίκας κατά ~5Kgr θα πρέπει να προσλαμβάνονται 3.5-5μg Se ημερησίως για 280 ημέρες, που διαρκεί η κύηση. Η καθαρή, όμως, διατήρηση του ιχνοστοιχείου στους ιστούς είναι 10μg/ημέρα στο 1^ο μισό της εγκυμοσύνης και 23μg/ημέρα στο 2^ο μισό. Προφανώς, υπερκαλύπτονται οι ανάγκες του μητρικού οργανισμού σε Se μέσω μίας διατροφής πλούσιας σε φυτικές ίνες οπότε και δεν χορηγούμε κάποιο συμπλήρωμα (152).

Το DRI της ενήλικης και ανήλικης εγκύου είναι 60mg, δηλαδή 8% παραπάνω από τη μη έγκυο γυναίκα. Η ημερήσια πρόσληψη δε θα πρέπει να ξεπερνά τα 400mg Se ημερησίως (115,116).

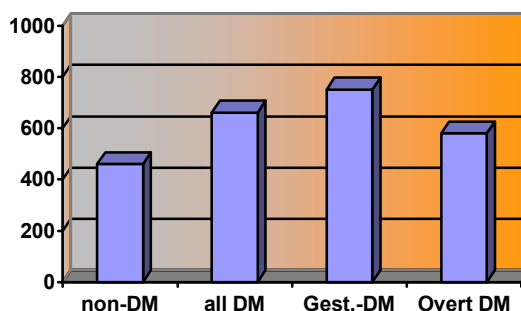
ΧΡΩΜΙΟ (Cr)

Το Cr θεωρείται απαραίτητο συστατικό για τον ανθρώπινο οργανισμό. Η έλλειψή του έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση Σ.Δ. διότι πιστεύεται πως είναι ένας παράγοντας που βοηθά στην σύνδεση της ινσουλίνης με τους υποδοχείς της και στην αύξηση της ευαισθησίας της (171,172).

Υπάρχουν δυσκολίες στη μέτρηση της συγκέντρωσης του Cr. Κάποιοι ερευνητές μετρούν τη συγκέντρωση του ιχνοστοιχείου στα μαλλιά και στα ούρα των γυναικών αλλά δεν είναι αξιόπιστες μετρήσεις. Γενικά, συγκεντρώσεις $>3\text{nmol/L}$ στον ορό και το πλάσμα θεωρούνται φυσιολογικές (171).

Η συγκέντρωση Cr στα μαλλιά των γυναικών με GDM είναι σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με τα χαμηλότερα επίπεδα των υγιών εγκύων, όπως φαίνεται στο διπλανό διάγραμμα. Ο GDM χαρακτηρίζεται από αντίσταση στη δράση του Cr στους ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς. Αυτή η αντίσταση οδηγεί σε αύξηση της πρόσληψης του ιχνοστοιχείου με αποτέλεσμα τα υψηλότερα επίπεδά του στα μαλλιά (173).

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΤΟΥ ΧΡΩΜΙΟΥ ΣΤΗΝ ΥΓΙΗ ΕΓΚΥΟ (non DM), ΣΤΗΝ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΕΓΚΥΟ (all DM) ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΟ ΜΕ GDM (Gest.-DM)



Καθώς, όμως, εξελίσσεται η κύηση, τα επίπεδα του Cr μειώνονται στο αίμα και στα μαλλιά εξαιτίας της αυξημένης χρήσης του από το έμβρυο. Ειδικά στις γυναίκες με GDM βρέθηκαν τα χαμηλότερα επίπεδα στο πλάσμα το 3^ο τρίμηνο (171).

Με βάση αυτά τα στοιχεία, οι επιστήμονες θεωρούν ότι δεν υπάρχει θετική επίδραση των συμπληρωμάτων Cr στον GDM αφού η δυσανοχή στη γλυκόζη στον GDM δεν οφείλεται σε μειωμένη πρόσληψη του ιχνοστοιχείου (η συγκέντρωση του Cr στα μαλλιά είναι υψηλή) αλλά σε περιορισμένη χρήση του από τους ιστούς (171,173).

ΦΘΟΡΙΟ (F)

Πιστεύεται ότι παίζει ρόλο στο σχηματισμό της οδοντοστοιχείας του εμβρύου, που ξεκινά από 10^η εβδομάδα κύησης, αλλά έως τώρα κανένας ιατρικός ή οδοντιατρικός οργανισμός δεν έχει συστήσει συμπλήρωμα F (112). Το DRI για την έγκυο είναι 3mg, όσο δηλαδή και της φυσιολογικής γυναίκας (115,116).

NATΡΙΟ (Na)

Ο μεταβολισμός του Na μεταβάλλεται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης κάτω από την επίδραση του ορμονικού περιβάλλοντος. Στο παρελθόν, στις εγκύους με οίδημα συστηνόταν μείωση της πρόσληψης Na. Το μέτριο οίδημα, όμως, είναι φυσιολογικό στην εγκυμοσύνη οπότε δε θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με διουρητικά και δίαιτες χαμηλές σε Na (112).

Η αυξημένη κατακράτηση υγρών αυξάνει τις απαιτήσεις του οργανισμού στον ηλεκτρολύτη. Η μειωμένη πρόσληψη Na μπορεί να οδηγήσει σε παθολόγηση του μητρικού συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης καθώς, επίσης, και σε νεογνική υπονατρίαμια, που παρατηρήθηκε στις εγκυμονούσες με περιορισμένη λήψη διαιτητικού Na πριν τον τοκετό (112).

Παρόλο που η υπέρμετρη κατανάλωση Na δεν είναι επιθυμητή για καμία ομάδα πληθυσμού και συστήνεται περιορισμός της, στην κύηση τα μέτρα αυτά δεν ισχύουν. Η έγκυος θα πρέπει να καταναλώνει το λιγότερο 2-3gr Na ημερησίως (112).

BITAMINEΣ ΛΙΠΟΔΙΑΛΥΤΕΣ

BITAMINH A (vit. A)

Η βιταμίνη A μαζί με τους 3 μεταβολίτες της (ρετινόλη, ρετιναλδεΐδη, ρετινοϊκό οξύ) παίζουν σημαντικό ρόλο στην οπτική λειτουργία του ανθρώπου καθώς και στην κυτταρική διαίρεση και διαφοροποίηση, κατά τη διάρκεια της κύησης (174).

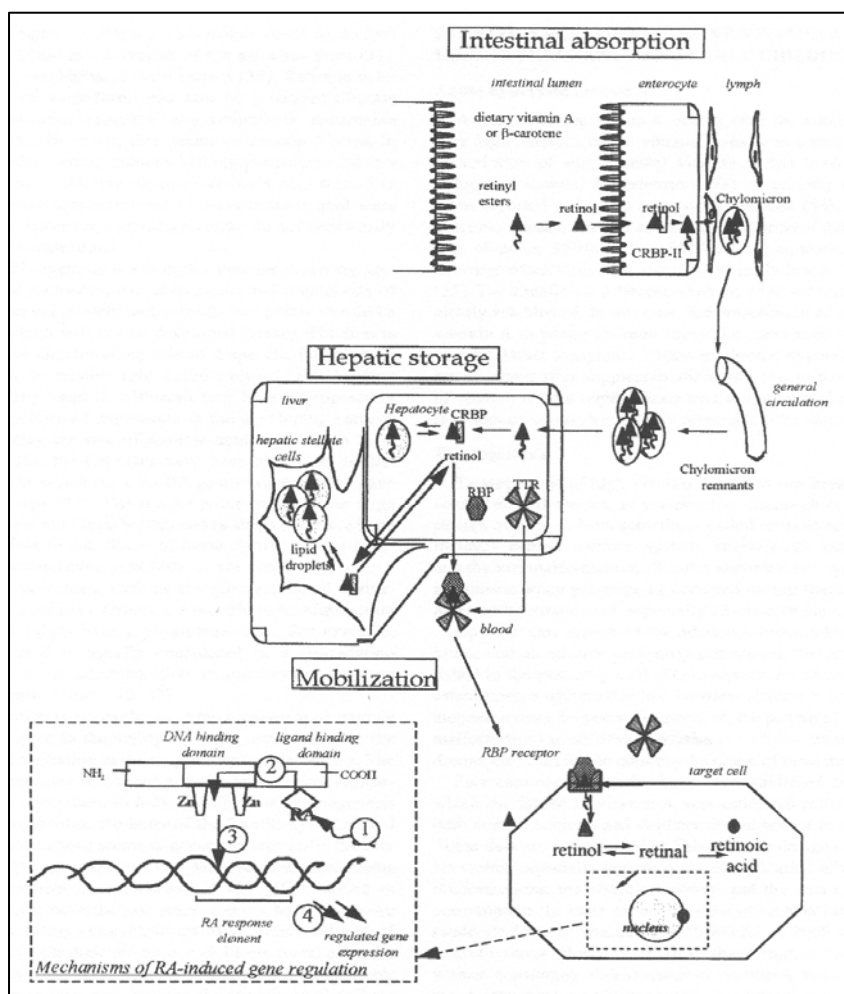
Παρόλο που το ρετινοϊκό οξύ κυκλοφορεί στο αίμα με συγκέντρωση 10nmol/L, η μεγαλύτερη ποσότητα παράγεται στα κύτταρα-στόχους. Στην ανθρώπινη διατροφή, η vit. A βρίσκεται είτε προσχηματισμένη ως ρετινοειδείς εστέρες στα ζωικά προϊόντα είτε με τη προβιταμινούχα μορφή των καροτενοειδών (β-καροτενοειδών κυρίως), τα οποία διασπώνται εν μέρει ώστε να παράγουν την vit. A στα εντεροκύτταρα. Μετά την εντερική απορρόφηση, η βιταμίνη πακετάρεται στα χυλομικρά ως ρετινοειδείς εστέρες και τα υπολείμματα των χυλομικρών παραλαμβάνονται από τα ηπατοκύτταρα στα οποία υδρολύεται ο ρετινοειδής εστέρας σε ρετινόλη. Όταν το επίπεδο της vit. A είναι ανεπαρκές –π.χ. αυξάνονται οι ανάγκες των εξωηπατικών οργάνων – τότε νεοσυντιθέμενη ρετινόλη δεσμεύεται στην ειδική πρωτεΐνη μεταφοράς της (RBP-Retinol Binding Protein) και εκκρίνεται στη κυκλοφορία του αίματος. Η συνολική διαδικασία από την απορρόφηση έως την έκκριση διαρκεί ~5 ώρες. Όταν το επίπεδο της vit. A είναι ικανοποιητικό, οι ρετινοειδείς εστέρες μεταφέρονται στα HSCs κύτταρα (Hepatic Stellate Cells). Τα κύτταρα αυτά είναι γνωστά και ως Ito κύτταρα ή περικολλικά κύτταρα και μπορούν να αποθηκεύουν την vit. A σε μεγάλες ποσότητες μέσα σε χαρακτηριστικά λιπώδη σταγονίδια. Τα σταγονίδια αυτά κίνητοποιούνται στη συνέχεια για να διατηρήσουν την ομοιόσταση της ρετινόλης σε 2μmol/L και να καλύψουν τις ανάγκες του οργανισμού (174).

Η RBP πρωτεΐνη δεσμεύεται από τη μεμβράνη των κυττάρων με ειδικό μηχανισμό, που περιλαμβάνει ειδικούς υποδοχείς εξειδικευμένους στην ειδική πρωτεΐνη. Υποδοχείς αυτού

του είδους έχουν βρεθεί και στον πλακούντα. Σημασία για την απορρόφηση της βιταμίνης έχει και η σύσταση των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης (174).

Στο διπλό σχήμα φαίνεται σχηματικά ο μεταβολισμός της vit. A (174).

Κατά τη διάρκεια της κύησης, ο μεταβολισμός της vit. A δε φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά. Παρόλαυτα, στα ούρα των εγκύων εντοπίζεται ποσότητα της RBP πρωτεΐνης φυσιολογικά, όταν σε καταστάσεις εκτός της κύησης το φαινόμενο αυτό αποτελεί ένδειξη νεφρικής ανεπάρκειας. Η βιταμίνη μεταφέρεται από τη



μητέρα στο έμβryo μέσω του πλακούντα με τη βοήθεια της RBP πρωτεΐνης. Η συγκέντρωση της vit. A στο έμβryo είναι η μισή από αυτή στο αίμα της μητέρας (174).

Μετά την ενδοκυττάρωσή της, η ρετινόλη δεσμεύεται σε μία κυτταρική RBP (CRBR) και οξειδώνεται σε ρετιναλδεΐδη και μετά σε ρετινοϊκό οξύ. Το ρετινοϊκό οξύ βρίσκεται με τη μορφή trans ή 9-cis και μπορεί να προκύψει και από το β -καροτένιο με την ίδια μορφή.

Τα πειράματα που πραγματοποιούνται, για να βρεθεί η σχέση της vit. A με την εμβρυογένεση, γίνονται μόνο σε ζώα για καθαρά ηθικούς λόγους. Από τη διαίρεση του πρώτου κυττάρου λαμβάνουν χώρα πολλές αλληλένδετες διαδικασίες, οι οποίες οδηγούν στην ανάπτυξη του εμβρύου. Οι διαδικασίες αυτές συμπεριλαμβάνουν την καθιέρωση της αξονικής πολικότητας και την κυτταρική διαφοροποίηση σε απάντηση σε συγκεκριμένα σήματα-μόρια των οποίων οι συγκεντρώσεις ποικίλλουν ανάλογα με την περιοχή του εμβρύου. Ένα από αυτά τα σήματα-μόρια είναι και το ρετινοϊκό οξύ. Σε διάφορα πειράματα, που χορηγήθηκε ρετινοϊκό οξύ σε οφθαλμούς εμβρύων, βρέθηκε συσχέτιση τόσο της δόσης όσο και της θέσης χορήγησης με τη δράση της βιταμίνης. Πιστεύεται ότι η vit. A δεσμεύεται

στους πυρηνικούς υποδοχείς του κυττάρου και οδηγεί στη σωστή έκφραση των γονιδίων στο φαινότυπο (174).

Η χορήγηση υψηλών δόσεων vit. A έχει συσχετισθεί με την τερατογένεση σε πολλά είδη ζώων. Το λεγόμενο “*σύνδρομο του ρετινοϊκού οξέος*” περιλαμβάνει δυσμορφίες κρανιοπροσωπικές, καρδιαγγειακές, του νευρικού συστήματος και του θύμου αδένος. Το σύνδρομο αυτό παρουσιάστηκε και σε ανθρώπινες εγκυμοσύνες κατά τη διάρκεια θεραπείας με συμπληρώματα 13-cis-ρετινοϊκού οξέος. Η χορήγηση < 10000 IU (3000 RE) έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση δυσμορφιών χωρίς, όμως, να είναι ξεκάθαρο το ακριβές όριο. Η τερατογένεση εμφανίζεται όχι μόνο με την κατανάλωση μέτριων δόσεων vit. A για μεγάλο χρονικό διάστημα από συμπληρώματα ή την τροφή αλλά και με τη χορήγηση 1 υψηλής δόσης κατά την περίοδο της εμβρυογένεσης (174).

Στην αντίθετη περίπτωση της μειωμένης πρόσληψης vit. A, οι αποθήκες του ήπατος τροφοδοτούν τον οργανισμό για περιορισμένο χρονικό διάστημα. Σε πειράματα με χορήγηση δίαιτας χαμηλή σε vit. A σε ζώα, παρατηρήθηκε μικροφθαλμία ή ανοφθαλμία μαζί με δυσμορφίες στη καρδιά, τους πνεύμονες και στο ουρογεννητικό σύστημα. Σε αναδρομικές μελέτες σε ανθρώπους παρουσιάστηκαν παρόμοια προβλήματα μαζί με αποκόλληση πλακούντα, πρόωρη γέννα, μικρό σωματικό βάρος νεογνού και υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη. Επιπλέον, η ανεπάρκεια της vit. A αυξάνει τον κίνδυνο κάθετης μετάδοσης του ιού HIV από προσβεβλημένες μητέρες (144,174).

Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη της vit. A εξαρτάται από την διατροφική κατάσταση της εγκύου, την ενδημικότητα της ανεπάρκειας της βιταμίνης και το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο της μητέρας. Στις ανεπτυγμένες χώρες δε θεωρείται αναγκαία η χορήγηση συμπληρωμάτων αφού οι ανάγκες καλύπτονται συνήθως μέσω της διατροφής και υπάρχει σοβαρός κίνδυνος υπερβιταμίνωσης. Εάν τελικά κριθεί απαραίτητη η χορήγηση επιπλέον ποσότητας vit. A, αυτή δίνεται με τη μορφή πολυβιταμινούχου συμπληρώματος χωρίς να ξεπερνάται το όριο της DRI (174). Ο WHO συστήνει, κατά τη διάρκεια της γόνιμης περιόδου της γυναίκας, η καθημερινή πρόσληψη της vit. A να μη ξεπερνά τα 3000 RE (10000 IU). Η Teratology Society των ΗΠΑ περιορίζει την πρόσληψη στα 2400 RE (8000 IU). Στις περισσότερες χώρες αποφεύγεται η χορήγηση συμπληρωμάτων. Μόνο στην περίπτωση της χαμηλής συγκέντρωσης της ρετινόλης πλάσματος (>0.7 $\mu\text{mol/L}$) και των κακών διατροφικών συνηθειών χορηγείται επιπλέον ποσότητα βιταμίνης (174). Το DRI είναι στα 770 μg ημερησίως, δηλαδή 10% υψηλότερα από μία υγιή μη έγκυο γυναίκα (115,116,144).

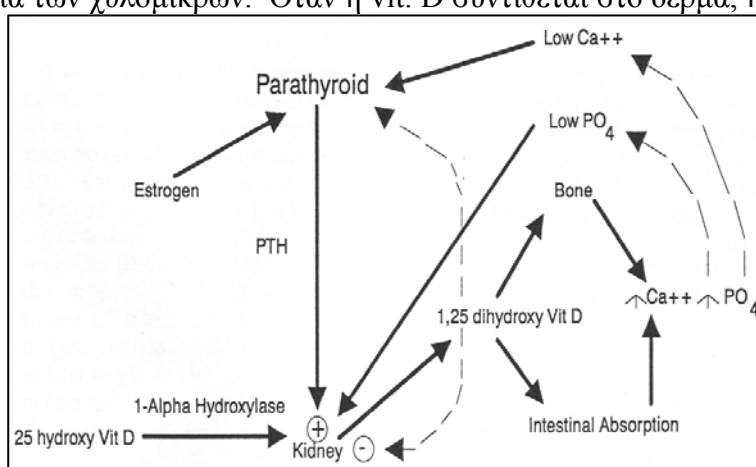
ΒΙΤΑΜΙΝΗ D (vit. D)

Η βιταμίνη D παίζει βασικό ρόλο στην ομοιόσταση του Ca κατά τη διάρκεια της κύησης. Είναι λιποδιαλυτή βιταμίνη και δεν απαιτείται να συμπεριλαμβάνεται στη διαίτα αφού μπορεί να συντεθεί επαρκώς στο δέρμα μετά από έκθεση του ατόμου στον ήλιο (158).

Η χοληκαλσιφερόλη (vit. D₃) θεωρείται ως μία προ-ορμόνη η οποία συντίθεται στο δέρμα μετά από έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία. Η 7-δευδροκαλσιφερόλη μετατρέπεται σε χοληκαλσιφερόλη μέσω ισομερισμού. Η εργοκαλσιφερόλη (vit. D₂) παράγεται από την δράση της υπεριώδους ακτινοβολίας στη φυτική στερόλη εργοστερόλη. Στον άνθρωπο, και οι 2 δύο μορφές της vit. D είναι ισοδύναμες. Όταν βρίσκονται στη διαίτα, ως λιποδιαλυτές βιταμίνες, απορροφούνται ταυτόχρονα με τα ουδέτερα λιπίδια από το λεπτό έντερο και μεταφέρονται στο λεμφικό σύστημα με τη βοήθεια των χυλομικρών. Όταν η vit. D συντίθεται στο δέρμα, η

χοληκαλσιφερόλη μεταφέρεται μέσω του αίματος στο ήπαρ συνδεδεμένη με μία α₂-γλοβουλίνη (160).

Στο διπλανό σχήμα φαίνεται σχηματικά ο τρόπος δραστηριοποίησης της vit. D. Ξεκινάει με υδροξυλίωση στο ήπαρ, στον



άνθρακα που βρίσκεται στη θέση 25, δημιουργώντας την 25-υδροξυ-χοληκαλσιφερόλη. Υπο φυσιολογικές καταστάσεις, η συγκέντρωση της 25-υδροξυ-χοληκαλσιφερόλης στη κυκλοφορία θεωρείται καλός δείκτης του διατροφικού επιπέδου της βιταμίνης, αν και η έκθεση στον ήλιο αποδίδει κυμαινόμενες ποσότητες της vit. D ανάλογα με την εποχή. Ακολούθως, η 25-υδροξυ-χοληκαλσιφερόλη μεταφέρεται συνδεδεμένη με ειδική πρωτεΐνη δέσμευσης στα μιτοχόνδρια του φλοιού των νεφρών. Εκεί πραγματοποιείται μία 2^η υδροξυλίωση δίνοντας τη μορφή της 1,25-διυδροξυ-χοληκαλσιφερόλης. Οι υδροξυλιώσεις πραγματοποιούνται με τη βοήθεια ενός συστήματος α-υδροξυλάσης με τη παρουσία μοριακού οξυγόνου (158,160).

Καθώς εξελίσσεται η κύηση, μειώνεται σταδιακά η συγκέντρωση του Ca φτάνοντας τα 2-2.2 mmol/L τον 2^ο μήνα εξαιτίας της αύξησης του εξωκυττάριου όγκου που οδηγεί σε υποαλβουμιναιμία. Ταυτόχρονα, στην αρχή της κύησης, η συγκέντρωση της vit. D είναι αυξημένη παρόλο που τα επίπεδα της παραθυρεοειδούς ορμόνης παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων. Οι επιστήμονες θεωρούν ότι η υδροξυλίωση της βιταμίνης στο ήπαρ πιθανότατα μεταβάλλεται. Πιο συγκεκριμένα, τα αυξημένα επίπεδα της βιταμίνης οφείλονται στην αυξημένη παραγωγή στα νεφρά της μητέρας και όχι στη μειωμένη κάθαρσή της. Οι

αυξημένες τιμές της vit. D οδηγούν σε αύξηση της απορρόφησης του Ca ώστε να καλυφθούν οι επιπρόσθετες ανάγκες του εμβρύου (160).

Στη πλακουντιακή φλέβα, οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών της vit. D είναι ανάλογες με αυτές της μητρικής κυκλοφορίας υποδηλώνοντας την εύκολη διάχυση αυτών των στεροειδών στον πλακούντα. Μελέτες δείχνουν ότι το μεγαλύτερο μέρος της κυκλοφορούσας ποσότητας της 1,25-διυδροξυ-καλσιφερόλης προέρχεται από τη δραστηριότητα των νεφρών του εμβρύου (160).

Στις ανεπτυγμένες χώρες, όπου ο εμπλουτισμός του γάλατος με vit. D είναι πλέον ρουτίνα, η εμφάνιση ανεπάρκειας στη βιταμίνη είναι εξαιρετικά σπάνια και συνήθως εντοπίζεται σε κοινωνικές ομάδες με σοβαρά οικονομικοκοινωνικά προβλήματα, π.χ. μετανάστες. Ανεπαρκής λήψη εμφανίζεται, επίσης, σε γυναίκες που αποφεύγουν τη κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων για διατροφικούς, ιδεολογικούς ή πολιτισμικούς λόγους ή σε άτομα που δεν εκτίθενται συχνά στο ηλιακό φως. Η ανεπάρκεια της vit. D οδηγεί σε νεογνική τετανία, εμβρυϊκή ραχίτιδα και μη φυσιολογική ανάπτυξη των δοντιών. Στα νεογνά των διαβητικών μητέρων έχει παρατηρηθεί αρκετά συχνά υποασβεσταιμία, η οποία πιθανολογείται πως οφείλεται σε υποπαραθυρεοειδισμό, υπερφωσφαταιμία, υπομαγνησταιμία και έλλειψη vit. D (160).

Οι ανάγκες της εγκύου σε vit. D εξαρτώνται από το τύπο και το χρώμα του δέρματός της, τη χρονική διάρκεια έκθεσής της στον ήλιο, την εποχή και τις διατροφικές της συνήθειες. Το DRI καθορίζεται στα 5μg, δηλαδή όσο και στα υγιή άτομα (115,116,144,160).

Ο γιατρός και ο διαιτολόγος οφείλουν να εξασφαλίζουν την απαραίτητη διαιτητική πρόσληψη της vit. D μαζί με το Ca και τον P στην έγκυο είτε μέσω των τροφίμων είτε, σπανίως, με συμπληρώματα. Επειδή η βιταμίνη μπορεί να είναι τοξική για τη μητέρα και το έμβρυο, η καθημερινή πρόσληψη δε θα πρέπει να ξεπερνά τα 50μg ημερησίως (115,116). Συνήθως, δίνονται συμπληρώματα των 5-10μg (152).

Σε έρευνα του 1997 (175), συσχετίστηκε η χορήγηση συμπληρωμάτων 1,25-διυδροξυβιταμίνης D με μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας σε γυναίκες με GDM. Ο μηχανισμός που βασίζεται αυτό το φαινόμενο δεν είναι γνωστός αλλά πιθανολογείται ότι οφείλεται σε αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη με αποτέλεσμα την αύξηση της απορρόφησης της γλυκόζης από τους ιστούς.

ΒΙΤΑΜΙΝΗ Ε (vit. E)

Τα επίπεδα της vit. E αυξάνονται κατά την κύηση εξαιτίας του υπερλιπιδαιμικού προφίλ των εγκύων (115,116). Στον GDM βρέθηκαν ελαφρώς μειωμένα τα επίπεδα της βιταμίνης σε

σχέση με την ομάδα ελέγχου και το γεγονός αυτό συσχετίστηκε θετικά με την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης προεκλαμψίας (176).

Η κύρια μεταφορά της vit. E από τη μητέρα στο έμβρυο γίνεται στο 3^ο τρίμηνο γι' αυτό και τα πρόωρα νεογνά έχουν ανεπαρκή αποθέματα που μπορεί να οδηγήσουν σε βρογχοπνευμονική δυσπλασία, ενδοκοιλιακή αιμορραγία, κ.α. (177).

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης είναι σπάνια διότι περιλαμβάνεται σε πάρα πολλές τροφές (π.χ. στην Ελλάδα υπάρχει στο ελαιόλαδο, στα φρούτα και τα λαχανικά που αποτελούν τη βάση της Μεσογειακής Δίαιτας) και συνήθως παρατηρείται σε σύνδρομο δυσαπορρόφησης. Η έλλειψη της vit. E μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του βάρους του πλακούντα και σε ρήξη του (177,178).

Το DRI της vit. E είναι 15mg/ημέρα. Εξαιτίας της σπανιότητας της ανεπάρκειας δε συνίσταται η χρήση συμπληρωμάτων. Η μέγιστη επιτρεπτή πρόσληψη είναι 1000mg ημερησίως για τις εγκύους (115,116,144).

BITAMINH K (vit. K)

Οι γνώσεις των επιστημόνων για την vit. K είναι ελλιπείς. Τα πρόσφατα δεδομένα αναφέρονται σε DRI ίσο με 75 ή 90mg/ημερησίως ανάλογα με το εάν η έγκυος είναι ανήλικη ή όχι. Η ποσότητα αυτή είναι εύκολο να καταναλωθεί μέσα από ένα ισορροπημένο διαιτολόγιο. Συγκεκριμένος περιορισμός στη πρόσληψη της βιταμίνης δεν έχει αναφερθεί αλλά θα πρέπει να αποφεύγεται όταν χορηγείται αντιπηκτική αγωγή λόγω της ανταγωνιστικής δράσης της (115,116,144). Επίσης, τα νεογνά με χαμηλά αποθέματα σε vit. K κινδυνεύουν από θανατηφόρα αιμορραγία (177).

BITAMINEΣ ΥΔΑΤΟΔΙΑΛΥΤΕΣ

BITAMINH C (vit. C)

Η vit. C ή ασκορβικό οξύ είναι απαραίτητο μικροθρεπτικό συστατικό για την ομαλή λειτουργία του μεταβολισμού του οργανισμού. Ο άνθρωπος έχει χάσει την ικανότητα σύνθεσης αυτής της υδατοδιαλυτής βιταμίνης αλλά μπορεί πολύ εύκολα να την παραλάβει από τα εσπεριδοειδή και τα λαχανικά (179).

Η vit. C αποτελεί συνένζυμο σε πάρα πολλά ενζυμικά συστήματα που εμπλέκονται στη σύνθεση του κολλαγόνου, της καρνιτίνης και των νευροδιαβιβαστών. Η ανεπάρκεια της vit. C οδηγεί στην ασθένεια *σκορβούτο*, η οποία είναι εύκολο να αποφευχθεί με τη καθημερινή λήψη μόλις 10mg της βιταμίνης. Οι χαρακτηριστική απώλεια δοντιών, οι ανωμαλίες και οι πόνοι στα οστά και τις αρθρώσεις και η δυσκολία επούλωσης των πληγών είναι αποτέλεσμα

της δυσλειτουργίας της σύνθεσης του κολλαγόνου. Η βιταμίνη εμπλέκεται, επίσης, στην αμιδίαση των πεπτιδίων, στο μεταβολισμό της τυροσίνης, στο μεταβολισμό της χοληστερόλης των χολικών αλάτων και στην υδροξυλίωση των αρωματικών φαρμάκων και των καρκινογόνων. Ο σημαντικότερος ρόλος, όμως, της vit. C είναι η αντιοξειδωτική της δράση (179).

Οι εγκυμονούσες έχουν αυξημένες απαιτήσεις σε vit. C ώστε να διατηρήσουν τη συγκέντρωση της βιταμίνης στα ίδια επίπεδα με αυτά των φυσιολογικών γυναικών. Οι επιπρόσθετες ανάγκες της εγκύου οφείλονται: α) στην ενεργητική μεταφορά της βιταμίνης διαμέσου του πλακούντα στο έμβρυο και β) στην αύξηση του όγκου του πλάσματος οδηγώντας σε μείωση ακόμα και 50% των επιπέδων της vit. C. Το DRI είναι 80mg για τις ανήλικες εγκύους και 85mg για τις ενήλικες, δηλαδή 13% παραπάνω από τα DRI των φυσιολογικών γυναικών, ενώ η ημερήσια πρόσληψη δε θα πρέπει να ξεπερνά τα 1800-2000mg/ημέρα (115,116,179).

Σε έρευνα του 1999 (178) βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης vit. C και της αύξησης του βάρους γέννησης καθώς και του βάρους του πλακούντα. Η συσχέτιση αυτή μειώνεται δραματικά όταν η έγκυος είναι καπνίστρια. Επιπλέον, η ανεπάρκεια της vit. C έχει παρατηρηθεί σε εγκύους που εμφάνισαν προεκλαμψία ή ρήξη του πλακούντα (115,116).

Δε συστήνεται η χορήγηση μεγάλων δόσεων vit. C με τη μορφή συμπληρωμάτων (>1gr) στη κύηση (144). Συνήθως, το συμπλήρωμα περιέχει 50mg (152).

ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ (Folate acid)

Το φυλλικό οξύ είναι πολύ σημαντικό για την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Όταν απορροφηθεί, δρα ως συμπαραάγοντας σε πολλές κυτταρικές αντιδράσεις. Βοηθά στη μεταφορά μονάδων 1 άνθρακα, συμμετέχει σε αντιδράσεις του μεταβολισμού διαφόρων αμινοξέων (τρανσμεθυλίωση, τρανσουλφούρωση) και συμμετέχει στη κυτταρική διαίρεση εξαιτίας του ρόλου του στη σύνθεση του DNA (180,181).

Βασικό γνώρισμα της εμβρυϊκής ανάπτυξης είναι η συνεχή και ευρεία κυτταρική διαίρεση. Ειδικότερα, κατά τη διάρκεια της κύησης, λαμβάνουν χώρα η αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων, της μήτρας, των άλλων ιστών της μητέρας, του πλακούντα και του εμβρύου. Το φυλλικό οξύ μεταφέρεται με ενεργητική μεταφορά στο έμβρυο. Εξαιτίας του ρόλου του φυλλικού οξέος στη σύνθεση του νουκλεϊκού οξέος, οι ανάγκες του μητρικού οργανισμού για τη βιταμίνη αυξάνονται σημαντικά σε περιόδους ταχείας ανάπτυξης των ιστών. Συνεπώς, η ανεπαρκής διαιτητική πρόσληψη οδηγεί σε χαμηλό βάρος γέννησης (<240ng φυλλικού οξέος/ημέρα οδηγεί σε 3πλάσια αύξηση του κινδύνου), αιμορραγία, πνευματική καθυστέρηση των νεογνών, πρόωρο τοκετό, συνεχείς αποβολές, μειωμένη

ενδομήτρια ανάπτυξη, μείωση βάρους (178) ή/και ρήξη πλακούντα, δυσμορφίες του εμβρυϊκού νευρικού αυλού (δισχυδής ράχη, ανεγκεφαλία) και περιγεννητική θνησιμότητα. Ένα δυσμενές μεταβολικό αποτέλεσμα της ανεπάρκειας φυλλικού οξέος είναι η υπερομοκυστεναιμία, η οποία εμφανίζεται όταν η διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης είναι περιορισμένη. Η κατάσταση αυτή προκαλεί υπέρταση κύησης, προεκλαμψία και ρήξη πλακούντα (180).

Καθώς εξελίσσεται η κύηση, τα επίπεδα του φυλλικού οξέος μειώνονται σταδιακά εξαιτίας της μειωμένης εντερικής απορρόφησης, της πιθανής ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης και των αυξημένων απαιτήσεων (144). Καλός δείκτης παρακολούθησης των επιπέδων του φυλλικού κατά τη διάρκεια της κύησης είναι η μέτρηση της ποσότητας της βιταμίνης που βρίσκεται στα ερυθροκύτταρα διότι έχουμε αυξημένη -κατά 33%- καθημερινή παραγωγή των κυττάρων αυτών (181).

Η έγκυος λαμβάνει τις απαραίτητες ποσότητες του φυλλικού οξέος από τη διατροφή ή μέσω συμπληρωμάτων. Δυστυχώς, ένα μεγάλο ποσοστό γυναικών, ιδίως αυτές που προέρχονται από κατώτερες κοινωνικές ομάδες, έχουν χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης στο πλάσμα τους και δεν κάνουν προσπάθεια κατανάλωσης τροφίμων πλούσιων σε αυτή, εμπλουτισμένων δημητριακών και συμπληρωμάτων. Παρόλο που πλούσιες πηγές του φυλλικού οξέος είναι τα φασόλια, τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά και τα εμπλουτισμένα δημητριακά, κύρια διαιτητική πηγή αποτελούν η πορτοκαλάδα και το λευκό ψωμί, τα οποία είναι φτωχότερα σε φυλλικό οξύ αλλά καταναλώνονται συχνότερα. Άλλη πηγή της βιταμίνης είναι οι πολυβιταμινούχες ταμπλέτες (180).

Προκειμένου να υπολογιστεί η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη του φυλλικού οξέος, το RDA εκφράστηκε ως DFE (Dietary Folate Equivalent) με σκοπό την έκφραση των διαφορών στη βιοδιαθεσιμότητα μεταξύ του φυλλικού οξέος των τροφών και της συνθετικής βιταμίνης. Το συνθετικό φυλλικό οξύ είναι ~100% βιοδιαθέσιμο όταν καταναλώνεται σε κατάσταση νηστείας με άδειο στομάχι. Όταν καταναλώνεται με φαγητό η βιοδιαθεσιμότητά του μειώνεται στο 85%. Αντίθετα, το φυλλικό οξύ των τροφίμων έχει ≤50% βιοδιαθεσιμότητα σε σύγκριση με το συνθετικό φυλλικό οξύ. Συνεπώς, το φυλλικό οξύ που παίρνεται με τη μορφή συμπληρωμάτων είναι 1.7 φορές παραπάνω διαθέσιμο για τον μητρικό οργανισμό σε σχέση με τη βιταμίνη που εμπεριέχεται φυσικά στο διαιτολόγιο (181).

Με βάση τα παραπάνω, εάν καταναλώσουμε ένα μίγμα συνθετικού και φυσικού φυλλικού οξέος το DFE υπολογίζεται ως εξής:

$$\text{DRE} = \text{φυλλικό οξύ τροφής} + (1.7 \cdot \text{συνθετικό φυλλικό οξύ})$$

Εκφραζόμενο διαφορετικά, 227nmol (100 μg) φυλλικού οξέος τροφής είναι ισοδύναμα με 385nmol (170μg) συνθετικού φυλλικού οξέος όταν καταναλώνεται σε εμπλουτισμένα τρόφιμα (181).

Πολλές πληθυσμιακές μελέτες επιβεβαίωσαν ότι η καθημερινή πρόσληψη ~680 nmol (~300μg) φυλλικού οξέος σε μία δίαιτα φτωχή στη βιταμίνη αυτή απέτρεψαν την εμφάνιση ανεπάρκειας στις εγκύους. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι τα 227nmol (100μg) φυλλικού οξέος/ημέρα δεν επαρκούν για να διατηρήσουν τα επίπεδα της βιταμίνης στα φυσιολογικά όρια στη πλειονότητα των γυναικών. Τελικά καθιερώθηκε ως DRI τα 600μg (1362 nmol DFE/ημέρα) (144,181).

Συνήθως η εγκυμονούσα αδυνατεί να καλύψει τις καθημερινές της ανάγκες σε φυλλικό οξύ γι' αυτό είναι αναγκαίο να καταναλώνει καθημερινά εμπλουτισμένα τρόφιμα ή ακόμα καλύτερα να παίρνει συμπλήρωμα φυλλικού οξέος ~1mg/ημέρα (181). Το ανώτερο επιτρεπόμενο όριο πρόσληψης είναι τα 1000μg για τις ενήλικες εγκύους και τα 800μg για τις ανήλικες (115,116). Επειδή το φυλλικό οξύ επιδρά στη διαίρεση των κυττάρων και στο σχηματισμό του εγκεφάλου, δηλαδή διεργασίες που αρχίζουν νωρίς στη κύηση, μόλις μπει η γυναίκα στην αναπαραγωγική περίοδο της ζωής της ή τουλάχιστον 6 μήνες πριν μείνει έγκυος πρέπει να καλυφθούν επαρκώς οι ανάγκες της στη βιταμίνη (144). Κακές συνήθειες συμπεριφοράς, όπως το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, η κακή διατροφή και η λήψη αντισυλληπτικών συνδέονται με χαμηλά επίπεδα φυλλικού οξέος στον οργανισμό (180).

BITAMINH B₁₂ (Vit. B₁₂)

Η vit. B₁₂ ή κοβαλαμίνη, όπως και το φυλλικό οξύ (το οποίο και ενεργοποιεί), είναι απαραίτητη για την διαίρεση των κυττάρων. Τα επίπεδά της μειώνονται σταδιακά κατά την κύηση χωρίς αυτό να αποτελεί δείκτη ανεπάρκειας της βιταμίνης ή απόδειξη ανεπαρκούς πρόσληψης (144). Έλλειψη στην vit. B₁₂ εμφανίζεται σπάνια και κυρίως σε χορτοφάγους, σε άτομα που λείπει ο ενδογενής παράγοντας και σε σύνδρομο δυσαπορρόφησης στον ειλεό (περιοχή απορρόφησης vit. B₁₂) (144).

Η έλλειψη vit. B₁₂ στη κύηση προκαλεί μεγαλοβλαστική αναιμία, ενδομήτριο θάνατο, νευρολογικές ανωμαλίες και διαταραχές στο ανοσολογικό σύστημα του νεογνού (144).

Το DRI των εγκύων είναι 2.6 μg/ημέρα, δηλαδή 8% παραπάνω από μία φυσιολογική μη έγκυο γυναίκα. Συνήθως δε συνιστάται η χρήση συμπληρωμάτων διότι οι ανάγκες τις εγκύου καλύπτονται από τη διατροφή (115,116,144).

BITAMINH B₆ (Vit. B₆)

Οι αυξημένες πρωτεϊνικές ανάγκες της κύησης και ο σημαντικός ρόλος της φωσφορικής πυριδοξάλης και πυριδοξαμίνης ως συνένζυμα στην τρανσαμίνωση και σε άλλες διεργασίες του πρωτεϊνικού μεταβολισμού, αυξάνουν τις απαιτήσεις του μητρικού οργανισμού σε vit. B₆ (177).

Η ανεπάρκεια της vit. B₆ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης τοξαιμίας, χαμηλού βάρους γέννησης, προεκλαμψίας, υπερέμεσης στη κύηση, ανωμαλιών στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και νευρολογικών προβλημάτων στο έμβρυο (144,177). Τα επίπεδα της vit. B₆ ή πυριδοξίνης μειώνονται καθώς εξελίσσεται η κύηση (144).

Όπως προαναφέρθηκε, η συνιστώμενη πρόσληψη για την vit. B₆ αυξάνεται καθώς αυξάνεται και η προσλαμβανόμενη ποσότητα της πρωτεΐνης. Το DRI των εγκύων, το οποίο είναι αυξημένο κατά 46% σε σχέση με το DRI των φυσιολογικών γυναικών, είναι 1.9mg/ημέρα και καλύπτει τις αυξημένες ανάγκες (115,116). Εάν θεωρηθεί το επίπεδο της βιταμίνης χαμηλό στο μητρικό οργανισμό, συνίσταται χορήγηση συμπληρώματος των 2mg (152). Χορήγηση συμπληρωμάτων της vit. B₆ δίνονται και για την αντιμετώπιση της υπερέμεσης στην κύηση αλλά λόγω της υψηλής δόσης (25mg) η έγκυος παρακολουθείται πολύ στενά (144,146).

BITAMINEΣ B₁, B₂, B₃ (Vit. B₁, B₂, B₃) και ΠΑΝΤΟΘΕΝΙΚΟ ΟΞΥ

Τα επίπεδα των παραπάνω βιταμινών (vit. B₁ ή θειαμίνη, vit. B₂ ή ριβοφλαβίνη, vit. B₃ ή πυριδοξίνη) μειώνονται κατά την περίοδο της κύησης. Ταυτόχρονα, αυξάνεται η ουρική απέκκριση των μεταβολιτών της νιασίνης (144).

Η ανεπάρκεια της θειαμίνης είναι σπάνια και εμφανίζεται σε περιοχές όπου βάση της διατροφής των κατοίκων είναι το κατεργασμένο ρύζι. Η ανεπάρκεια της ριβοφλαβίνης οφείλεται σε κακή διατροφή, σε απώλειες από τον τρόπο μαγειρέματος και στις αυξημένες εμβρυϊκές ανάγκες. Η ανεπάρκεια της vit. B₃ είναι σπάνια διότι κάτω από την επίδραση των οιστρογόνων της κύησης αυξάνεται η μετατροπή της τρυπτοφάνης σε νιασίνη (144,177).

Στο 19% των γυναικών με GDM εμφανίζεται υποβιταμιναιμία στη θειαμίνη παρά τη χορήγηση συμπληρωμάτων και τη θεραπεία του διαβήτη. Στα νεογνά των οποίων οι μητέρες έπασχαν από ινσουλινοθεραπευόμενο GDM είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις της βιταμίνης σε σχέση με τα φυσιολογικά νεογνά. Μόνο τα μακροσωμικά παιδιά είχαν χαμηλά επίπεδα θειαμίνης (182).

Όταν τα επίπεδα της vit. B₁ είναι χαμηλά εμφανίζεται καρδιακή ανεπάρκεια στη μητέρα, που με τη σειρά της οδηγεί σε νευρολογικά προβλήματα και πνευματική καθυστέρηση του νεογνού (177). Στη περίπτωση της έλλειψης της vit. B₂ έχουμε μείωση της κινητοποίησης

των αντισωμάτων και του αριθμού των λεμφοκυττάρων καθώς και ελάττωση του βάρους του θύμου αδένος. (144). Η ανεπάρκεια της vit. B₃ οδηγεί σε τοξιναιμία (177).

Τα DRI των βιταμινών είναι 1.4mg/ημέρα για τις vit. B₁ και vit. B₂ και 18mg/ημέρα για τη vit. B₃, δηλαδή οι εγκυμονούσες έχουν ~27.5% επιπλέον ανάγκες σε σύγκριση με τις υγιείς μη έγκυες γυναίκες. Για την νιασίνη υπάρχει ανώτατο όριο πρόσληψης για τις εγκύους στα 35mg ημερησίως (115,116). Η χορήγηση συμπληρωμάτων θειαμίνης μειώνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού, μητρικής και περιγεννητικής θνητότητας και τοξαιμίας (177).

Το DRI του παντοθενικού οξέος είναι 6 mg/ημέρα, δηλαδή οι απαιτήσεις της εγκύου διαφέρουν από αυτές της φυσιολογικής γυναίκας κατά 20% (115,116).

BIOTINΗ

Η οριακά μειωμένη στάθμη της βιοτίνης στον μητρικό οργανισμό είναι σύνηθες φαινόμενο στην κύηση. Η μειωμένη έκκριση της βιταμίνης από τα ούρα και η αυξημένη έκκριση του 3-υδροξυ-ισοβαλερικού οξέος (3-HIA) εμφανίζονται τόσο στην αρχή όσο και στο τέλος της εγκυμοσύνης. Το 3-HIA αντανακλά τη μειωμένη δράση του ενζύμου β-μεθυλκροτόνυλο-CoA, του οποίου η λειτουργία ελέγχεται από τη βιοτίνη (183,184). Τα επίπεδα της βιοτίνης στο 1^ο τρίμηνο έχουν μεγάλη σημασία διότι εκείνη τη χρονική περίοδο πραγματοποιείται η οργανογένεση και η ανεπάρκεια της βιταμίνης έχει συσχετιστεί με την τερατογένεση σε διάφορα ζώα και ενδεχομένως και στον άνθρωπο (184).

Το DRI είναι 30μg/ημέρα, όσο και των υγιών μη εγκύων γυναικών (115,116). Παρόλο που η χορήγηση συμπληρωμάτων βοηθά στην αύξηση της συγκέντρωσης της βιοτίνης στο μητρικό οργανισμό, δεν συνιστάται η χορήγησή τους (183).

ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ
ΗΜΕΡΗΣΙΟΥ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΟΥ

ΣΕ ΕΓΚΥΟ ΜΕ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΟΜΕΝΟ
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΗΣΗΣ

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Έστω ότι έχουμε την περίπτωση της κυρίας X, 36 ετών, η οποία έχει ύψος 1.70m και σωματικό βάρος 77 Kgr. Στο παρελθόν έχει κάνει άλλες 2 εγκυμοσύνες και στον δεύτερο τοκετό το νεογνό ήταν μακροσωμικό. Η μητέρα της πάσχει από Σ.Δ. τύπου II. Δεν εργάζεται, αλλά ασχολείται με τα οικοκυρικά του σπιτιού. Έκανε την καμπύλη σακχάρου όπου και έδωσε τιμή 160mg/dl 1 ώρα μετά τη λήψη 50gr γλυκόζης από το στόμα. Η έγκυος μπήκε αμέσως σε ειδικό διατροφικό πρόγραμμα αλλά οι τιμές της γλυκόζης δεν σταθεροποιούνταν σε χαμηλά επίπεδα (>95mg/dl σε νηστεία) οπότε ο γιατρός συνέστησε την έναρξη της χρήσης ινσουλίνης. Οι υπόλοιπες εξετάσεις βγήκαν φυσιολογικές εκτός από τα λιπίδια, τα οποία βρέθηκαν στα ανώτερα φυσιολογικά όρια. Η κυρία X δεν καπνίζει, ούτε πίνει, είναι υγιής και διατρέφεται σωστά. Η εγκυμοσύνη της τώρα βρίσκεται στο δεύτερο μισό του 2^{ου} τριμήνου.

Ενεργειακές ανάγκες

Το MBI της κυρίας X είναι $\sim 26,5 \text{ Kgr/m}^2$ (%IBW ~ 126) οπότε θεωρείται πως η ασθενής είναι υπέρβαρη. Συνεπώς, κατά τη διάρκεια της κύησης η συνολική αύξηση βάρους θα πρέπει να περιοριστεί στα 7-11.5 Kgr.

Οι ενεργειακές ανάγκες της εγκύου υπολογίζονται με βάση τον τύπο των Harris-Benedict και επειδή η γυναίκα είναι υπέρβαρη χρησιμοποιώ και το ενεργά μεταβολικό βάρος:

$$\text{IBW} = 61 \text{ Kgr}$$

$$\text{AIBW} = \text{IBW} + 0.25(W\pi - \text{IBW}) = 65 \text{ Kgr}$$

$$\text{BMR} = 655 + 9.6\text{AIBW} + 1.8\text{H} - 4.7\text{A} = 1416 \text{ Kcal}$$

Η φυσική δραστηριότητα της εγκύου είναι περιορισμένη λόγω της κύησης (συντελεστής 1.3) ενώ οι πρόσθετες ενεργειακές ανάγκες της λόγω της εγκυμοσύνης είναι 300Kcal. Συνεπώς, το τελικό αποτέλεσμα είναι:

$$\text{TDE} = \text{MBR} \cdot 1.3 + 300 = 2141 \text{ Kcal}$$

Τόσο ο WHO όσο και ο ADA, όμως, υποστηρίζουν τη θετική επίδραση των ήπιων υποθερμιακών διαιτολογίων (μείωση των θερμίδων κατά $\sim 30\%$) στις γυναίκες με GDM με στόχο τη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης, της ινσουλίνης και των τριγλυκεριδίων. Για το λόγο αυτό θα καταλήξω στις **1500Kcal ($\sim 24\text{Kcal/Kgr}$)**.

Ανάγκες σε μακροθρεπτικά συστατικά

Η συνολική ποσότητα των **υδατανθράκων** θα περιοριστεί στο **40%** των συνολικών θερμίδων, φτάνοντας τα **150gr/ημέρα**. Η ποσότητα αυτή θα καταναμηθεί σε 3 γεύματα και 3snack σύμφωνα με τον πίνακα της σελίδας(%υδατανθράκων) ώστε να αποφευχθούν η υπερ- ή υπογλυκαιμία.

Οι πρωτεΐνες καταλαμβάνουν το 20% των συνολικά προσλαμβανόμενων θερμίδων φτάνοντας στα 75gr ημερησίως. Οι πρωτεϊνικές ανάγκες της εγκύου είναι αυξημένες και ειδικά οι γυναίκες με GDM είναι απρόσβλητες στον πρωτεϊνικό κακοσιτισμό.

Στα λιπίδια αντιστοιχεί το 40% των θερμίδων, δηλαδή 67gr/ημέρα, δίνοντας έμφαση στα μονοακόρεστα και ακολουθώς στα πολυακόρεστα λιπ. οξέα.

Η ημερήσια συνιστώμενη πρόσληψη των φυτικών ινών είναι τα 20-30gr.

Ινσουλίνη

Ο αριθμός των δόσεων και η μορφή του μίγματος της χορηγούμενης ινσουλίνης καθορίζεται από τον γιατρό. Εγώ θεωρώ ότι η κυρία X έχει 4 δόσεις την ημέρα μίγματος NPH και Regular.

Υπολογισμός ισοδυνάμων

Ομαδες τροφίμων	No. Ισοδ.	Kcal	CHO (g)	PR (g)	F (g)
Γάλα 0%	0	0	0	0	0
Γάλα 1,5%	0	0	0	0	0
Γάλα πλήρες* ¹	2	300	24	16	16
Φρούτα	2	120	30	0	0
Λαχανικά	4	100	20	8	0
Υποσύνολο CHO		520	74	24	16
Ψωμιού- αμύλου	5	400	75	15	2,5
Υποσύνολο πρωτεΐνης		920	149	39	18,5
Κρέας πολύ άπαχο	0	0	0	0	0
Κρέας άπαχο	5	275		35	15
Κρέας ημίπαχο	0	0		0	0
Κρέας παχύ	0	0		0	0
Υποσύνολο λίπους		1195	149	74	33,5
Λίπους	7	315			35
ΣΥΝΟΛΟ		1510	149	74	68,5

*¹Έβαλα πλήρες γάλα και όχι 1.5%, παρόλο που το λίπος είναι κορεσμένο, διότι με ενδιαφέρει η έγκυος να παραλάβει την λιποδιαλυτή vit. D.

ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΟ

1^η δόση ινσουλίνης

<u>Πρωινό</u>	-1 ποτήρι πλήρες φρέσκο γάλα -1 φρυγανιά	1 ισοδ. γάλατος ½ ισοδ. αμύλου
<u>Snack</u>	-1 πορτοκάλι	1 ισοδ. φρούτου

2^η δόση ινσουλίνης

<u>Μεσημεριανό</u>	-Σαλάτα: 1 μπωλ ψιλοκομμένο λάχανο 1 μπωλ τριμμένο καρότο 2 κ.γλ ελαιόλαδο -90gr τόνος σε νερό -1 κ.σουπ. μαγιονέζα (χαμηλή σε λιπαρά) -2/3 κούπας ρύζι στον ατμό + 1 κ.γλ. βούτυρο	2 ισοδ. λαχανικών 2 ισοδ. λίπους 3.5 ισοδ. κρέατος 1 ισοδ. λίπους 2 ισοδ. αμύλου 1 ισοδ. λίπους
<u>Snack</u>	-1 ροδάκινο	1 ισοδ. φρούτου

3^η δόση ινσουλίνης

<u>Βραδινό</u>	-60gr κοτόπουλο ψητό μπουτί χωρίς πέτσα -Σαλάτα: 1 ντομάτα + 1 αγγούρι 2 κ.γλ. ελαιόλαδο 8 μαύρες ελιές -2 φέτες (2·30gr) ψωμί ολ. αλέσεως	2 ισοδ. κρέατος 2 ισοδ. λαχανικών 2 ισοδ. λίπους 1 ισοδ. λίπους 2 ισοδ. αμύλου
<u>Προ ύπνου</u>	-1 γιαούρτι (3% λιπαρά) -1 φρυγανιά	1 ισοδ. γάλατος ½ ισοδ. αμύλου

4^η δόση ινσουλίνης

Το διαιτολόγιο που παρουσιάζεται είναι μία θεωρητική προσέγγιση της διατροφικής αντιμετώπισης της εγκύου. Σε πραγματικές συνθήκες, η έγκυος θα βρίσκεται υπό στενή παρακολούθηση και συνεχή προσαρμογή της διαιτητικής εντολής ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες της ασθενούς. Επιπλέον, το διαιτολόγιο είναι 1 ημέρας οπότε αδυνατεί να καλύψει όλες τις διατροφικές ανάγκες δε μικροθρεπτικά συστατικά της κυρίας Χ.

Διατροφική αγωγή

Ο GDM είναι μία πάθηση που το κύριο μέρος της θεραπείας στηρίζεται στην αυστηρή τήρηση ενός διαιτολογίου και στο συνεχή «αυτοέλεγχο» της εγκύου. Είναι σημαντικό, λοιπόν, η ασθενής να εξοικειωθεί όσο το δυνατόν γρηγορότερα με τη σύνταξη διαιτολογίου και τον καταμερισμό υδατανθράκων, κατά τη διάρκεια της ημέρας, ώστε να μπορέσει το πρόγραμμά της να γίνει πιο ευέλικτο και προσαρμοσμένο στις ιδιαίτερες ανάγκες της.

Προκειμένου η ομάδα ιατρού-διαιτολόγου να συγκεντρώσει στοιχεία για να αξιολογήσει την διατροφική κατάσταση της ασθενούς, συλλέγονται βιοχημικές αναλύσεις, ανθρωπομετρικά στοιχεία, κοινωνικοοικονομικές πληροφορίες, ιατρικό ιστορικό και διαιτητικό ιστορικό. Το τι περιλαμβάνει το καθένα και με ποιο τρόπο συλλέγονται οι πληροφορίες αναφέρονται αναλυτικά στο 2^ο κεφάλαιο.

Βασική προϋπόθεση για μία σωστή διατροφική αγωγή είναι η καλλιέργεια κλίματος συνεργασίας και εμπιστοσύνης μεταξύ της εγκύου και του διαιτολόγου. Σε αντίθετη περίπτωση, η γυναίκα δεν έρχεται στα ραντεβού ενώ αδιαφορεί ή αντιδρά αρνητικά στις υποδείξεις του ειδικού. Είναι σημαντικό η ασθενής να αντιληφθεί την αναγκαιότητα της έγκαιρης πληροφόρησης για τυχόν αλλαγές στις τιμές της γλυκόζης ή των συνηθειών της διατροφής και της φυσ. δραστηριότητας, της τακτικής επικοινωνίας με το γιατρό και το διαιτολόγο και της ειλικρίνειας στις απαντήσεις που δίνει η ίδια.

Ο/Η διαιτολόγος πρέπει να έχει προκαθορίσει τους στόχους της διατροφικής αγωγής που προτείνει και προσπαθεί να βρει τρόπους προσέγγισης της εγκύου. Οι διατροφικές υποδείξεις θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν απλές αλλά πλήρεις, χωρίς να θεωρείται τίποτα γνωστό εκ των προτέρων, ενώ για κάθε οδηγία πρέπει να υπάρχει μία απλή αλλά πειστική απόδειξη.

Ο/Η διαιτολόγος είναι σημαντικό να σέβεται τις πολιτισμικές, ιδεολογικές και θρησκευτικές επιλογές της ασθενούς και να προσαρμόζει το διαιτολόγιο σε αυτές. Σε γυναίκες από κατώτερα κοινωνικά στρώματα ή με οικογενειακά προβλήματα (π.χ. ανύπαντρη μητέρα) θα πρέπει να υπάρχει ψυχολογική ακόμα και οικονομική βοήθεια από τον αντίστοιχο κρατικό φορέα ενώ οι διατροφικές επιλογές να ανταποκρίνονται στις δυνατότητές τους.

Στη περίπτωση των γυναικών που χορηγείται ινσουλίνη η εκμάθηση της χορήγησης γίνεται από τον γιατρό αλλά και ο διαιτολόγος θα πρέπει να γνωρίζει τη διαδικασία. Θα πρέπει ταυτόχρονα να τονιστεί η σημασία του συνεχή “αυτοελέγχου”.

Παρακάτω δίνεται ένας συνοπτικός πίνακας (62) με ειδικές οδηγίες για γυναίκες με GDM. Οι οδηγίες αυτές θα πρέπει να δοθούν στην έγκυο με απλό και κατανοητό τρόπο:

ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΕΓΚΥΟΥΣ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ GDM

- Αποφυγή ζάχαρης και γλυκών εμπορίου
 1. Όχι κατανάλωση μπισκότων, κέικ, σοκολάτας, ζάχαρης, έτοιμων χυμών φρούτων (π.χ. nectar), αθλητικών ποτών κτλ
 2. Ανάγνωση ταμπέλας κάθε προϊόντος που αναγράφει τη σύσταση: αποφυγή σουκρόζης, φρουκτόζης, σιροπιών, μολάσας, σύνθετων γλυκαντικών, συμπυκνωμένους χυμούς φρούτων, κτλ
 3. Όχι κατανάλωση πολλών απλών υδατανθράκων μαζί (π.χ. 2 φρούτα μαζί)
 4. Πάντα μαζί σου 1 φακελάκι ζάχαρη ή 1 καραμέλα για την έκτακτη αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας
- Αποφυγή φαγητών εύκολων στη προετοιμασία
 1. Όχι έτοιμες σούπες, προμαγειρεμένα γεύματα, στιγμιαίος πουρές, κατεψυγμένα γεύματα, fast-food, κτλ
- Κατανάλωση μικρών-συχνών γευμάτων
 1. Κατανάλωση γεύματος ή snack κάθε 3 ώρες
 2. Το κάθε γεύμα να περιλαμβάνει μία καλή πηγή πρωτεΐνης. Τρόφιμα υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη είναι φτωχά σε λίπος → κρέας, ψάρι, τυρί, όσπρια, αβγά, γαλοπούλα
- Μικρό πρωινό
 1. Το άμυλο να μη ξεπερνάει το 1 ισοδύναμο αμύλου
- Υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών
 1. Δημητριακά και ψωμί ολικής αλέσεως
 2. Φρέσκα και κατεψυγμένα λαχανικά
 3. Όσπρια
 4. Φρέσκα φρούτα
- Μειωμένη κατανάλωση λίπους
 1. Κατανάλωση πρωτεϊνικών τροφών χωρίς λίπος: κοτόπουλο, γαλοπούλα, ψάρι, μοσχάρι στον ατμό. Αποφυγή: μπέικον, hotdog, σάλτσες.
 2. Απομάκρυνση του ορατού λίπους από τα τρόφιμα π.χ. η πέτσα από το κοτόπουλο
 3. Όχι τηγάνισμα των τροφών αλλά καλύτερα ψήσιμο, βράσιμο, στον ατμό ή στα κάρβουνα
 4. Χρήση αντικολητικού τηγανιού ή μικρής ποσότητας (1-2 κ.γλ.) ελαιόλαδου
 5. Κατανάλωση γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά (>1%)
 6. Μείωση της χρήσης βουτύρου, μαργαρίνης, μαγιονέζας, ξηρών καρπών, αβοκάντο, κρέμας και salad dressing στη μαγειρική
- Ελεύθερη κατανάλωση: λάχανο, αγγούρι, κρεμμύδι, σκόρδο,μανιτάρια, σπανάκι, σέλινο, πράσινα φασόλια, μαρούλι, ραπανάκι, κολοκυθάκια.
- Συνεχής “αυτοέλεγχος” των επιπέδων γλυκόζης

Ένας καλός τρόπος προσέγγισης των εγκύων με GDM είναι τα ενημερωτικά φυλλάδια όπου με τις απλές προτάσεις, το σύντομο περιεχόμενό τους, τον καλό συνδιασμό χρωμάτων, τις φωτογραφίες και τα σκίτσα, τους συνοπτικούς πίνακες και τα έξυπνα “σλόγκαν” δίνουν το βασικό νόημα χωρίς να κουράζουν. Παρακάτω παρατίθενται ενδεικτικά 2 ενημερωτικά φυλλάδια, ένα αγγλικό (185) και ένα ελληνικό για τον GDM.

A painting of a woman with dark hair, wearing a blue garment, holding a sleeping child in her arms. The child is wearing a light-colored, patterned dress. The background is a soft, muted green.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

*Ειδικά θέματα
στον διαβήτη κύησης*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ειδικά θέματα στον διαβήτη κύησης

▪ ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ.....	169
▪ “ΡΙΣΑ” – ΑΜΥΛΟΦΑΓΙΑ – ΓΛΥΚΙΑ ΓΕΥΣΗ.....	171
▪ ΝΑΥΤΙΑ – ΕΜΕΤΟΙ – ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΝΟΧΛΗΣΕΙΣ.....	173
▪ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΕΓΚΥΟΥ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ.....	174
▪ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΚΥΗΣΕΙΣ.....	174
▪ ΕΦΗΒΗ ΕΓΚΥΟΣ.....	176
▪ ΧΟΡΤΟΦΑΓΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ.....	176
▪ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΛΚΟΟΛ.....	176
▪ ΚΑΠΝΙΣΜΑ – ΝΑΡΚΩΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ – ΑΛΛΕΣ ΧΗΜΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ.....	178
▪ ΚΑΦΕΪΝΗ – ΒΟΤΑΝΑ.....	179
▪ ΓΛΥΚΑΝΤΙΚΕΣ ΥΛΕΣ.....	180

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

Ειδικά θέματα στον διαβήτη κύησης

ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Τα τελευταία χρόνια υποστηρίζεται από όλο και περισσότερους επιστήμονες η θετική επίδραση της σωματικής άσκησης στην κύηση. Διάφορες έρευνες απέδειξαν ότι, μέσω της συστηματικής αερόβιας άσκησης, μειώνεται η συγκέντρωση νηστείας της γλυκόζης, αυξάνεται η ευαισθησία στην ινσουλίνη και βελτιώνεται η καρδιοαναπνευστική λειτουργία (186). Θα μπορούσε, μάλιστα, η ελαφρά φυσική δραστηριότητα (π.χ. περπάτημα 2.52Km σε 1 ώρα με αύξηση των καρδιακών παλμών κατά 9 χτύπους) να αντικαταστήσει ή να καθυστερήσει τη θεραπεία με ινσουλίνη (187).

Σε έρευνα του Bung et al (188) επιλέχθηκαν 41 εγκύους με υψηλού βαθμού αντίσταση στην ινσουλίνη μεταξύ 28^{ης} και 33^{ης} εβδομάδας. Οι μισές γυναίκες μπήκαν σε ειδικό πρόγραμμα φυσικής δραστηριότητας 7-12 εβδομάδων, ανάλογα με τη βδομάδα κύησης, το οποίο περιλάμβανε τρία 15λεπτα άσκησης σε στατικό ποδήλατο εντός 1 ώρας, 3 φορές την εβδομάδα. Η ομάδα ελέγχου δεν πραγματοποίησε κανενός είδους άσκηση ενώ ξεκίνησε θεραπεία με ινσουλίνη. Από κάθε ομάδα, 17 άτομα ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο. Τόσο η ομάδα της άσκησης όσο και η ομάδα ελέγχου είχαν συγκρίσιμες μέσες τιμές γλυκόζης (94 ± 5 mg/dl και 89 ± 6 mg/dl, αντίστοιχα), ανάλογα βάρη γέννησης (3.37 ± 0.5 Kgr και 3.48 ± 0.5 Kgr, αντίστοιχα) και συγκρίσιμους ρυθμούς μακροσωμίας (2/17 και 4/17, αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα αυτά αποδεικνύουν ότι ένα ειδικό πρόγραμμα άσκησης για διαβητικές εγκύους μπορεί να αποτελέσει μία άλλη, φυσικότερη και οικονομικότερη, θεραπευτική προσέγγιση του GDM υποκαθιστώντας την ινσουλίνη (189).

Σε άλλη έρευνα του Jovanovic-Peterson et al (190), 19 γυναίκες ακολούθησαν δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες και με 24-30Kcal/Kgr/24 ώρες. Οι 10 από αυτές ξεκίνησαν άσκηση 18-20 λεπτών με εργόμετρο χειρός, φτάνοντας το 70% του μέγιστου καρδιακού παλμού, για 6 εβδομάδες. Και στις 2 ομάδες παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας και 1 ώρα μετά το test ανοχής των 50gr, με την ομάδα των ασκούμενων να έχει ακόμα χαμηλότερες τιμές, δηλαδή 106 ± 19 mg/dl έναντι των 188 ± 13 mg/dl. Μετά από 3 εβδομάδες, στην ομάδα των ασκούμενων γυναικών η μέση τιμή της γλυκόζης ήταν σημαντικά μειωμένη σε σύγκριση με την ομάδα που ακολουθούσε μόνο τη δίαιτα (76 ± 6 mg/dl έναντι 93 ± 7 mg/dl). Το πιο εντυπωσιακό ήταν η παρατήρηση ότι η ομάδα της άσκησης κατάφερε να μειώσει τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας σε τριπλάσια ποσότητα από ότι η ομάδα της δίαιτας (100.4 ± 9.3 mg/dl σε 70.1 ± 6.6 mg/dl έναντι 97.8 ± 12.7 mg/dl σε 87.6 ± 6.2 mg/dl). Ο λόγος της μείωσης της γλυκαιμίας νηστείας είναι η επίδραση της άσκησης στην ηπατική παραγωγή γλυκόζης νηστείας ή στην αύξηση της διάθεσης της περιφερικής γλυκόζης κατά τη διάρκεια της ολονήκτειας νηστείας.

Το 1997, ο Avery et al (191) εξέτασε 33 γυναίκες, οι οποίες χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η 1^η ομάδα ακολούθησε εβδομαδιαίο πρόγραμμα ποικίλου μορφής ασκήσεων για 30 λεπτά, 2 φορές στο σπίτι και 2 φορές στο εργαστήριο φτάνοντας το 70% του VO₂ max. Η 2^η ομάδα αποτέλεσε την ομάδα ελέγχου. Και οι 2 ομάδες ακολούθησαν τις ίδιες διαιτητικές οδηγίες. Σε αντίθεση με την παραπάνω έρευνα του Jovanovic-Peterson, δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στις τιμές της αιμογλουβίνης και της γλυκόζης ίσως εξαιτίας του μικρού χρόνου διάρκειας της έρευνας (4 εβδομάδες). Πάντως, η καρδιοαναπνευστική λειτουργία των γυναικών που ασκούσαν βελτιώθηκε αισθητά.

Στην αυξημένη σωματική δραστηριότητα μπορεί να αποδοθεί και η μείωση του κινδύνου εμφάνισης δυσανοχής στη γλυκόζη στις παχύσαρκες γυναίκες (BMI>33Kg/m²). Αντίθετα, οι έγκυοι με χαμηλότερο BMI έχουν το ίδιο ποσοστό εμφάνισης GDM ανεξάρτητα με το εάν ασκούνται ή όχι. Στα παχύσαρκα άτομα, η αεροβική άσκηση ελαττώνει την υπερινσουλιναμία και τα επίπεδα της γλυκόζης του πλάσματος εξαιτίας της μείωσης της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και της αύξησης της χρήσης των υδατανθράκων από τους ασκούμενους μύες (186,192). Οι παχύσαρκες μητέρες μπορούν να επωφεληθούν από την ευεργετική επίδραση της άσκησης αφού ο κίνδυνος για ανάπτυξης GDM είναι 3πλάσιος. Συνήθως, η μεγαλύτερη πιθανότητα διάγνωσης του διαβήτη κύησης εμφανίζεται στις γυναίκες που προέρχονται από υψηλότερο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, οι οποίες είναι παχύσαρκες και δεν εργάζονται (192).

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου η άσκηση μειώνει την υπεργλυκαιμία δεν είναι ακόμα απόλυτα κατανοητός. Μπορούμε, όμως, να υποθέσουμε ότι κατά τη διάρκεια της GDM-κύησης η άσκηση έχει επίδραση στους διαβητογόνους παράγοντες της εγκυμοσύνης ή στις μεταβολικές ανωμαλίες του διαβήτη αυτού καθεαυτού. Οι έρευνες έχουν επικεντρωθεί στην επίδραση της φυσικής δραστηριότητας στη δέσμευση της ινσουλίνης, στη μετατόπιση των ινσουλινοευαίσθητων GLUT-4 στους περιφερικούς ιστούς, στη 1^η φάση απελευθέρωσης της ινσουλίνης και στη βασική ηπατική παραγωγή γλυκόζης (193). Η χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τους μύες αυξάνεται στην ελαφριά ή μέτρια άσκηση και συνεχίζει να αυξάνεται για όση ώρα διαρκεί η φυσική δραστηριότητα. Η επίδραση της ινσουλίνης στη μεταφορά της γλυκόζης εμφανίζεται μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της άσκησης και χάνεται γρήγορα μετά το τέλος. Η επίδραση της συστολής των μυών στη μεταφορά της γλυκόζης μπορεί να διαρκεί για 24-48 ώρες εξαιτίας της αύξησης της μεταφοράς των πρωτεϊνικών μεταφορέων της γλυκόζης GLUT-4. Ο μηχανισμός που αυξάνει την ευαισθησία των μυών στην ινσουλίνη δεν είναι ακόμα ξεκάθαρος (189) αλλά ίσως να αποδίδεται στη μείωση του λιπώδους ιστού, στην αύξηση της αιματικής ροής στους ινσουλινοευαίσθητους ιστούς και στα μειωμένα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων στη κυκλοφορία (24).

Αρχικά διατυπώθηκαν κάποιες ανησυχίες σχετικά με την επίπτωση της άσκησης της εγκύου στη μείωση της εμβρυϊκής οξυγόνωσης, στην απότομη εμβρυϊκή βραδυκαρδία και στην ελαττωμένη ενδομήτρια ανάπτυξη. Τελικά, Οι επιστήμονες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η άσκηση είναι

απόλυτα ασφαλής αρκεί οι παλμοί να μη ξεπερνούν τους 150 χτύπους/λεπτό και η άσκηση να διαρκεί <1 ώρα (193).

Συνοψίζοντας, η τακτική σωματική άσκηση έχει σαφή πλεονεκτήματα σε όλες τις εγκύους και πλέον ευεργετική επίδραση στον GDM. Οι εγκυμονούσες με δραστήριο πρόγραμμα πρέπει να προτρέπονται να διατηρήσουν τις δραστηριότητές τους, πάντα με την επίβλεψη και τη σύμφωνη γνώμη του γιατρού, ενώ μπορούν μαζί με γυναίκες που κάνουν καθιστική ζωή να ενταχθούν σε ειδικά προγράμματα άσκησης για εγκύους (194). Η φυσική δραστηριότητα περιορίζεται στο πάνω μέρος του κορμού της εγκύου ή σε μικρή μηχανική πίεση σε όλο τον κορμό ώστε να μη προκαλέσει αύξηση της κινητικότητας της μήτρας. Με αυτό τον τρόπο, μπορεί να επιτευχθεί ασφαλής άσκηση με βελτίωση της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας χωρίς το φόβο επιβάρυνσης του εμβρύου. Η έγκυος μπορεί, επίσης, να μάθει να αναγνωρίζει πότε αρχίζουν οι συστολές της μήτρας ώστε να σταματάει έγκαιρα την άσκηση και να την προσαρμόζει σύμφωνα με τις αντοχές της (195). Η άσκηση θα πρέπει να πραγματοποιείται ~20 λεπτά, 3 φορές την εβδομάδα (24) σε δροσερό περιβάλλον και με επαρκή πρόσληψη υγρών. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στις εγκύους που είναι καπνίστριες ή παίρνουν κάποια φαρμακευτική αγωγή, όσον αφορά τη φυσιολογική εμβρυϊκή ανάπτυξη (193).

“PICA” – ΑΜΥΛΟΦΑΓΙΑ – ΓΛΥΚΙΑ ΓΕΥΣΗ

Ο ξένος όρος “pica” αναφέρεται στην υπέρμετρη και παράλογη αύξηση της όρεξης της γυναίκας κατά τη διάρκεια της κύησης, η οποία οδηγεί στην περιστασιακή κατανάλωση ουσιών με μικρή ή καμία διατροφική αξία. Συνήθως καταναλώνονται χώμα και λάσπη (γεωφαγία) ή άμυλο (αμυλοφαγία) αλλά έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις με πάγο, καμμένα σπύρτα, πέτρες, γύψο, μαλλιά, στάχτη τσιγάρων, κάρβουνου, βώλους ναφθαλίνης, σόδα μαγειρέματος, κόκκους καφέ, κ.α. (112).

Η αιτιολογία της “pica” δε μπορεί να περιοριστεί σε συγκεκριμένα αίτια. Συνήθως εμφανίζεται σε κοπέλες νεότερης ηλικίας αγροτικών περιοχών, οι οποίες προέρχονται από κατώτερες κοινωνικές ομάδες και δεν έχουν ισχυρή κοινωνική υποστήριξη. Υπάρχουν, βέβαια, πολλές εξαιρέσεις στον παραπάνω κανόνα. Ίσως, επίσης, να οφείλεται σε έλλειψη κάποιων θρεπτικών συστατικών από το διαιτολόγιο της εγκύου, σε ψυχολογικούς παράγοντες ή σε πολιτισμικές συνήθειες. Οι συνέπειες, όμως, αυτής της τακτικής οδηγεί σε υπέρμετρη αύξηση των προσλαμβανόμενων θερμίδων και παχυσαρκία, σε ανεπαρκή πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών (π.χ. οι προσλαμβανόμενες ουσίες δεσμεύουν τον Fe και εμποδίζουν την απορρόφησή του από το έντερο) ή, αντίθετα, σε πρόσληψη τοξικών και επικίνδυνων για την υγεία ουσιών (112,196). Η “pica” έχει αναφερθεί ήδη από τους αρχαίους Έλληνες και Ρωμαίους ως ένας σοβαρός παράγοντας μητρικής και εμβρυϊκής θνησιμότητας. Ανάλογα με το είδος και την ποσότητα της ουσίας που καταναλώνεται μπορεί να προκληθεί αναιμία λόγω έλλειψης Fe, ελμινθική μόλυνση, δηλητηρίαση και τοξίνωση (196).

Όταν οι εγκυμονούσες ρωτήθηκαν γιατί κατανάλωναν αυτές τις ουσίες οι απαντήσεις ποικίλλαν: τους άρεσε η γεύση της λάσπης, τους βοηθούσαν να ελαττωθούν οι γαστρικοί πόνοι της πείνας, μειωνόταν ο εκνευρισμός που ένιωθαν, θεωρούσαν ότι το άμυλο θα έκανε πιο ανοιχτόχρωμο το μωρό τους ή θα το βοηθούσε να “γλιστρήσει” πιο εύκολα την ώρα του τοκετού, η “rica” βοηθούσε στην κοινωνική αποδοχή σε ορισμένες κοινωνικές ομάδες, κ.α. Πολλοί από τους παραπάνω λόγους βασίζονται σε παραδόσεις και συνήθειες που μεταδίδονται από τη μητέρα στη κόρη (112).

Όπως προαναφέρθηκε, η αμυλοφαγία, είναι η πρακτική υπέρμετρης κατανάλωσης καθαρού αμύλου. Επιπλοκές που μπορούν να προκληθούν από την αμυλοφαγία είναι η δημιουργία γαστρολίθων, αύξηση του μεγέθους της παρωτίδας, παχυσαρκία, μία κατάσταση παρόμοια της προεκλαμψίας (σε εγκύους που καταναλώνουν baking powder με δικαρβονικό κάλιο μαζί με το άμυλο) και GDM (196).

Θεωρώντας ότι η αμυλοφαγική έγκυος καταναλώνει καθημερινά ½-1 κουτί δημητριακών (~1590Kcal εκ των οποίων ~86% προέρχονται από υδατάνθρακες), είναι εύκολο να αντιληφθεί κανείς τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης GDM (196).

Η κατάσταση μπορεί να αντιμετωπιστεί με διαιτητική εκπαίδευση, ψυχολογική υποστήριξη και χορήγηση διαιτητικών συμπληρωμάτων (196).

Είναι συχνό φαινόμενο, κατά τη διάρκεια της κύησης, η γυναίκα να εκφράζει την έντονη ανάγκη κατανάλωσης συγκεκριμένων τροφίμων. Αυτές οι έντονες επιθυμίες είναι συχνότερες και εντονότερες στο 2^ο τρίμηνο, όπου προτιμώνται τα γλυκά τρόφιμα, ενώ στο 3^ο τρίμηνο το φαινόμενο αμβλύνεται και παρατηρείται προτίμηση στα αλμυρά φαγητά. Τα είδη των τροφίμων που καταναλώνουν συχνότερα οι εγκυμονούσες στη συγκεκριμένη περίσταση είναι φρούτα, ψωμί, ξηροί καρποί, αλμυρά πρόχειρα φαγητά (π.χ. πατατάκια), πάγος, θαλασσινά, κ.α. Η ίδια συμπεριφορά παρατηρήθηκε και σε εγκύους με GDM (197). Συγκεκριμένη αιτιολογία για αυτή τη συμπεριφορά δεν υπάρχει διότι η κατανάλωση αυτών των τροφών δεν αντανάκλα την έλλειψη κάποιου θρεπτικού συστατικού. Π.χ. η ανάγκη μίας εγκύου για αλμυρό φαγητό δε σημαίνει ότι έχει και χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα.

Οι Terper και Seldner (197) θέλησαν να εξετάσουν την αλληλεξάρτηση του GDM με την αντίληψη της γλυκιάς γεύσης. Σε αντίθεση με τις γυναίκες με Σ.Δ. τύπου I και II, που έχουν μειωμένη αίσθηση της γλυκιάς γεύσης, οι γυναίκες με GDM δεν παρουσίασαν διαφορά στην αντίληψή τους για τις γλυκιές τροφές πριν και μετά τον τοκετό. Βέβαια, όσο ανέβαινε η τιμή της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο test ανοχής των 50gr τόσο μεγαλύτερη ήταν και η τάση κατανάλωσης απλών υδατανθράκων με τη μορφή φρούτων ή γλυκισμάτων. Αντίθετα, οι γυναίκες

χωρίς GDM έδειξαν λιγότερη προτίμηση στα γλυκά τρόφιμα κατά τη διάρκεια της κύησης, ενώ στο 3^ο τρίμηνο, η διάθεση αυτή μειώθηκε ακόμα περισσότερο.

ΝΑΥΤΙΑ – ΕΜΕΤΟΙ – ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΝΟΧΛΗΣΕΙΣ

Η πρωϊνή ναυτία και η υπερέμεση είναι συνήθη φαινόμενα, που απαντώνται στο 50-70% των εγκύων, αλλά ελάχιστα είναι γνωστά σχετικά με την αιτιολογία τους και την πιθανή λειτουργία τους. Η πρωϊνή αδιαθεσία έχει θετική επίδραση στην έκβαση της κύησης διότι σχετίζεται με χαμηλό κίνδυνο αποβολής, πρόωρου τοκετού, χαμηλού βάρους γέννησης και περιγεννητικού θανάτου (198).

Με βάση τη παρατήρηση ότι η μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη στο 1^ο τρίμηνο αυξάνει το βάρος πλακούντα, οι επιστήμονες υποστηρίζουν ότι η ναυτία και οι έμετοι προέρχονται από την επίδραση της hCG και της θυροξίνης με σκοπό τη μείωση της ενεργειακής πρόσληψης της εγκύου. Ως αποτέλεσμα, τα επίπεδα των αναβολικών ορμονών, της ινσουλίνης και του IGF-1, ελαττώνονται. Με αυτό τον τρόπο, ο μητρικός οργανισμός μειώνει την σύνθεση νέων μητρικών ιστών στην αρχή της κύησης ευνοώντας την ανάπτυξη του πλακούντα (198).

Ένα επιπλέον στοιχείο που ενισχύει την παραπάνω υπόθεση είναι η θετική συσχέτιση μεταξύ της νηστείας και της υπερέμεσης με το υψηλό BMI της γυναίκας πριν τη σύλληψη (198).

Τα μικρά και συχνά κρύα γεύματα μπορούν να βοηθήσουν την έγκυο να νιώσει καλύτερα. Τα τρόφιμα που περιέχουν υδατάνθρακες γίνονται καλύτερα ανεκτά. ενώ τα λίπη είναι καλύτερο να αποφεύγονται γιατί αργεί σχετικά η πέψη τους. Τα υγρά να μη πίνονται κατά τη διάρκεια του γεύματος αλλά ενδιάμεσα των γευμάτων. Γενικά, να αποφεύγονται τα τρόφιμα με έντονες μυρωδιές και οι τροφές που προκαλούν ναυτία στην έγκυο (146).

Οι γυναίκες θα πρέπει να ενθαρρύνονται να τρώνε καλά όταν δεν νιώθουν αδιαθεσία διότι στην υπερέμεση έχουμε απώλεια βιταμινών, μετάλλων και ηλεκτρολυτών. Σε ακραίες περιπτώσεις συνεχών εμετών η εγκυμονούσα μπορεί να μπει και στο νοσοκομείο με εντερική-παρεντερική διατροφή. Για την αντιμετώπιση της υπερέμεσης στην κύηση μπορεί να χορηγηθεί και συμπλήρωμα της vit. B₆, αλλά λόγω της υψηλής δόσης (25mg) η έγκυος πρέπει να παρακολουθείται πολύ στενά (144,146).

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΕΓΚΥΟΥ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

Αμέσως μετά τον τοκετό, κατά την παραμονή στο νοσοκομείο, η ευαισθησία στην ινσουλίνη βελτιώνεται σταδιακά. Οι γυναίκες που έκαναν χρήση ινσουλίνης δεν απαιτείται να τη συνεχίσουν εκτός και εάν έχουμε σοβαρή υπεργλυκαιμία (200-250mg/dl). Μετά την έξοδο από το νοσοκομείο θα δοθεί διαιτολόγιο διαβητικού και θα γίνει σύσταση για συνέχιση του ελέγχου των επιπέδων γλυκόζης (1-2 φορές/ημέρα) ώστε να επιτευχθεί ευγλυκαιμία (199).

Γυναίκες με ιστορικό GDM, έχουν αυξημένη πιθανότητα επανεμφάνισης GDM σε επόμενη κύηση ή/και Σ.Δ. τύπου I και II αργότερα στη ζωή τους. Ίσως ο Σ.Δ. να διαγνωσθεί και λίγο μετά την εγκυμοσύνη υποδηλώνοντας ότι προϋπήρχε η νόσος αλλά δεν είχε βρεθεί πριν την κύηση. Γι' αυτό και οι γυναίκες με GDM θα πρέπει να ελέγχουν συχνά τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματός τους (194).

ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΚΥΗΣΕΙΣ

Μερικοί από τους παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα παρουσίας πολλαπλής κύησης είναι η τεχνητή γονιμοποίηση, η μητρική παχυσαρκία, ο αριθμός των προηγούμενων κυήσεων, η μικρή ηλικία εμμηναρχής και η κληρονομικότητα (200).

Δυστυχώς, το αυξανόμενο ποσοστό της πολλαπλής κύησης σχετίζεται και με αυξημένο ποσοστό κινδύνου εμφάνισης χαμηλού βάρους γέννησης (<2500gr), πρόωρου τοκετού (πριν την 37^η εβδομάδα κύησης), προεκλαμψίας, υπερέμεσης, καισαρικής τομής, νευρολογικών και σωματικών προβλημάτων των εμβρύων, εμβρυϊκή σφυξία, κ.α. Είναι, λοιπόν, αδήριτη ανάγκη η έγκυος να παρακολουθήσει ειδικά διατροφικά προγράμματα-σεμινάρια ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι παραπάνω κίνδυνοι (200).

Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που παίζουν ρόλο στην καλή έκβαση της πολλαπλής κύησης είναι ο ρυθμός αύξησης του βάρους. Παρακάτω παρατίθενται εν συντομία οι συστάσεις για το σωμ. βάρος της εγκύου (200):

- Στη διπλή κύηση:
 - ✓ Σε όλη την εγκυμοσύνη η συνολική αύξηση βάρους θα κυμαίνεται μεταξύ 35-45lb (οι λιποβαρείς γυναίκες θα πάρουν το περισσότερο βάρος ενώ οι υπερβαρες και οι παχύσαρκες το λιγότερο)
 - ✓ Η έγκυος θα πρέπει να κερδίζει ~1.5lb/εβδομάδα στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο
 - ✓ 4-5lb είναι ωφέλιμο να προστεθούν στο 1^ο τρίμηνο
- Στη τριπλή και τετραπλή κύηση:
 - ✓ Συνολική αύξηση βάρους ~50lb
 - ✓ Σταθερός ρυθμός αύξησης βάρους ~1.5lb/εβδομάδα σε όλη τη διάρκεια της κύησης

Η πολλαπλή κύηση χαρακτηρίζεται από αυξημένες ενεργειακές και πρωτεϊνικές ανάγκες εξαιτίας του μεγαλύτερου ποσοστού αύξησης του σωμ. βάρους και των νεοσυντιθέμενων ιστών. Συνεπώς, η έγκυος με δίδυμα ή τρίδυμα απαιτεί ~150Kcal/ημέρα παραπάνω από τη γυναίκα με ένα μόνο έμβρυο και η καθημερινή πρόσληψη πρωτεΐνης θα πρέπει να ξεπερνά τα 60gr καθημερινά. Όσον αφορά τη πρόσληψη των λιπών, έχει αποδειχθεί πως στη πολλαπλή κύηση είναι αυξημένες οι ανάγκες σε απαραίτητα λιπ. οξέα (λινολεϊκό και λινολενικό οξύ), οι οποίες μπορούν να καλυφθούν μέσω μίας πλούσιας διατροφής σε κρέας, κρόκο αβγού, λιπαρά ψάρια, σογιέλαιο κ.τ.λ. (200).

Σχετικά με τα μικροθρεπτικά συστατικά, οι πρόσθετες ανάγκες μπορούν να καλυφθούν με τη χορήγηση των παρακάτω συμπληρωμάτων μετά την 12^η εβδομάδα κύησης: 30mg Fe, 15mg Zn, 2mg Cu, 250mg Ca, 2mg vit. B₆, 300μg φυλλικού οξέος, 50mg vit. C, 5μg ή 200IU vit. D (200).

Στη πολλαπλή κύηση είναι ιδιαίτερα αυξημένος και ο κίνδυνος ανάπτυξης GDM. Σπάνια έχουμε φαινόμενα μακροσωμίας εξαιτίας της νωρίτερης παραλαβής των νεογνών. Η υπερινσουλιναίμια, όμως, μπορεί να οδηγήσει σε υποξαιμία και οξυναιμία με αποτέλεσμα την ανεπαρκή τροφοδοσία του πλακούντα και την περιορισμένη ενδομήτρια ανάπτυξη (201).

Οι τιμές ελέγχου της γλυκόζης, το ποσοστό των γυναικών που απαιτούν θεραπεία με ινσουλίνη και η ημερήσια δόση της ορμόνης δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ πολλαπλής και απλής κύησης, με την προϋπόθεση, όμως, ότι τα δίδυμα ή τρίδυμα παραλαμβάνονται νωρίτερα. Στην αντίθετη περίπτωση, οι ανάγκες για ινσουλίνη της εγκύου με πολλαπλή κύηση μπορεί και να διπλασιασούν (65,201).

ΕΦΗΒΗ ΕΓΚΥΟΣ

Από τα DRI των θρεπτικών συστατικών παρατηρούμε πως στα περισσότερα από αυτά οι τιμές τους είναι αυξημένες για τις ανήλικες μητέρες. Ο λόγος είναι η ανάγκη κάλυψης των αναγκών της παράλληλης ανάπτυξης της μητέρας και του εμβρύου.

Στις έφηβες εγκύους παρατηρούνται τα ίδια είδη ανεπάρκειας με τις ενήλικες αλλά σε μεγαλύτερη συχνότητα. Συγκεκριμένα, απαιτούν συχνότερα συμπληρώματα Fe, Mg, Ca, Zn, Cu, φυτικών ινών, φυλλικού οξέος, vit. D και E (202).

Δεν έχει παρατηρηθεί GDM σε ανήλικες εγκύους.

ΧΟΡΤΟΦΑΓΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Στη περίπτωση των γυναικών που είναι χορτοφάγοι έχουμε φτωχή πρόσληψη προϊόντων ζωϊκής προέλευσης με αποτέλεσμα την ανάπτυξη σημαντικών ανεπαρειών σε απαραίτητα λιπ. οξέα, ψευδάργυρο, σίδηρο και ασβέστιο. Εάν η έγκυος καταναλώνει γαλακτοκομικά και αβγά, οι ανεπάρκειες αυτές μπορούν να αποφευχθούν με ένα ισορροπημένο διαιτολόγιο. Στην αντίθετη περίπτωση, απαιτείται στήριξη της διατροφής με συμπληρώματα (166,203).

ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΛΚΟΟΛ

Οι δυσμενείς συνέπειες της αλκοόλης στο έμβρυο είναι γνωστές από την αρχαιότητα. Για παράδειγμα, στη Σπάρτη υπήρχαν νόμοι που απαγόρευαν την κατανάλωση αλκοόλ στα νιόπαντρα ζευγάρια για να προστατευθούν οι απόγονοί τους. Επίσης, στη Βίβλο αναφέρεται ότι η μητέρα του Σαμψών είχε ειδοποιηθεί από άγγελο να μη πίνει κρασί ή άλλα δυνατά ποτά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης της (204).

Το αλκοόλ θεωρείται τερατογόνος ουσία. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης του δεν είναι γνωστός, υποστηρίζεται ότι η αλκοόλη είναι τοξική, ενώ ταυτόχρονα προκαλεί διατροφικές ανεπάρκειες ή αλλαγές στο μεταβολισμό, κυρίως, του φυλλικού οξέος, του Zn, του Mg και του ρετινοϊκού οξέος (146,156,174).

Τα παιδιά των αλκοολικών μητέρων πάσχουν από το λεγόμενο αλκοολικό σύνδρομο του εμβρύου (Fetal Alcohol Syndrome-FAS) το οποίο έχει τα εξής χαρακτηριστικά (204):

1. εμβρυϊκή και μετεμβρυϊκή υπολειπόμενη ανάπτυξη: βάρος, μήκος και/ή περίμετρος κεφαλής μικρότερη από την 10^η εκατοστιαία θέση σε σχέση με την ηλικία κύησης
2. επηρεασμός του κεντρικού νευρικού συστήματος: νευρολογικές ανωμαλίες, καθυστερημένη ανάπτυξη ή διανοητική καθυστέρηση
3. χαρακτηριστική δυσμορφία προσώπου με τουλάχιστον 2 από τα ακόλουθα στοιχεία: α) μικροκεφαλία (περίμετρος κεφαλής μικρότερη από την 3^η εκατοστιαία θέση), β) μικροφθαλμία και/ή κοντές βλεφαρικές σχισμές, γ) ελλιπώς αναπτυγμένο προχέλιο, λεπτό άνω χείλος, επιπέδωση της άνω γνάθου

Τα παιδιά που παρουσιάζουν χαρακτηριστικά του FAS συχνά παρουσιάζουν και αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Αυτές μπορούν να αφορούν τα μάτια, τα αφτιά, τη μύτη και το λαιμό, όπως επίσης και το καρδιαγγειακό, τα γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό, το μυοσκελετικό, το ανοσοποιητικό σύστημα και το δέρμα (204).

Ειδικότερα, στις γυναίκες που πάσχουν από GDM, όπως και σε κάθε διαβητικό άτομο, η κατανάλωση αλκοόλ σε κατάσταση νηστείας μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία στα άτομα που παίρνουν εξωγενώς ινσουλίνη. Η αλκοόλη δεν μπορεί να μετατραπεί σε γλυκόζη με αποτέλεσμα να “μπλοκάρει” τη διαδικασία της γλυκονεογένεσης, ενώ ταυτόχρονα ενισχύει τη δράση της ινσουλίνης οδηγώντας σε επεισόδια υπογλυκαιμίας (146).

Δεν υπάρχει ασφαλές όριο κατανάλωσης αλκοόλης κατά τη διάρκεια της κύησης (112). Όταν η κατανάλωση του αλκοόλ ελαττωθεί κατά την κύηση, τα βλαπτικά αποτελέσματα μπορούν να περιοριστούν, η μητρική διατροφή και υγεία να βελτιωθεί και το έμβρυο αποκτά την ευκαιρία να καλυτερεύσει την ανάπτυξη και την υγεία του. Συγκεκριμένα, εάν η χρόνια αλκοολική έγκυος καταφέρει να απεξαρτηθεί έως το 3^ο τρίμηνο, ο κίνδυνος εμφάνισης FAS μπορεί να μειωθεί σημαντικά. Γι’ αυτό το λόγο η έγκαιρη διάγνωση του αλκοολισμού και η συνεχή και σταθερή συμβουλευτική υποστήριξη από το γιατρό και το διαιτολόγο είναι αναγκαία (204,205).

ΚΑΠΝΙΣΜΑ – ΝΑΡΚΩΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ – ΑΛΛΕΣ ΧΗΜΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει >2000 διαφορετικές ουσίες που οδηγούν σε αυξημένη πιθανότητα αποβολής, εμβρυϊκή ανεγκεφαλία και συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες, πρόωρο τοκετό (ιδιαίτερα στην αρχή του 3^{ου} τριμήνου (68)) και περιγεννητική θνησιμότητα. Η εμβρυϊκή ανάπτυξη επηρεάζεται αντιστρόφως ανάλογα από τη ποσότητα και την συχνότητα του καπνίσματος της μητέρας πιθανώς λόγω της ενδομήτριας χρόνιας υποξίας από το μονοξείδιο του άνθρακα και της μειωμένης ροής αίματος στον πλακούντα και τη μήτρα από την αγγειοσυσταλτική δράση των κατεχολαμινών (156,113). Αυτή η αρνητική επίδραση του καπνίσματος στο βάρος του εμβρύου φαίνεται στον παρακάτω πίνακα (81):

ΠΙΝΑΚΑΣ: ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ ΒΑΡΟΥ ΓΕΝΝΗΣΗΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ, ΤΗΝ ΑΥΞΗΣΗ ΤΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ					
	ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ (Lbs)				
	<16	16-20	21-25	26-36	>36
<u>Λιποβαρείς</u>					
Καπνίστριες	2631	2811	3069	3174	3314
Μη καπνίστριες	2927	3100	3276	3374	3483
<u>Φυσιολογικού βάρους</u>					
Καπνίστριες	2918	3065	3135	3292	3398
Μη καπνίστριες	3097	3231	3428	3471	3606
<u>Υπέρβαρες</u>					
Καπνίστριες	3258	3365	3379	3384	3519
Μη καπνίστριες	3330	3458	3526	3581	3665

Τα επίπεδα των αντιοξειδωτικών ουσιών, δηλαδή της vit. C, της vit. E και των καροτενοειδών, είναι χαμηλότερα στις καπνίστριες μητέρες εξαιτίας της χαμηλότερης πρόσληψης αλλά και της οξειδωτικής δράσης των ουσιών του καπνού, γι' αυτό και οι ανάγκες τους στις βιταμίνες είναι ~2πλάσια από τις μη καπνίστριες (179,206).

Επιπλέον, μεγαλύτερες φαίνονται οι προσλήψεις των καπνιστριών εγκύων σε ενέργεια, SFA, χοληστερόλη και αλκοόλη ενώ ταυτόχρονα είναι μειωμένη η πρόσληψη PUFA και φυτικών ινών (207). Το κάπνισμα ευνοεί την εναπόθεση λίπους στο κοιλιακό χώρο, με αποτέλεσμα την αύξηση της τιμής του WHR (Waist : Hip Ratio) στις γυναίκες πριν και μετά τον τοκετό (67).

Τέλος, η συνήθεια του καπνίσματος, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, επηρεάζει με άγνωστο μηχανισμό παράμετρους της ομοιόστασης της γλυκόζης αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης GDM. Παρατηρήθηκε ότι οι καπνίστριες μητέρες είχαν υψηλότερα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμογλουβίνης (5.01%) έναντι των μη καπνιστριών (4.86%) (208).

Η χρήση ναρκωτικών ουσιών εμφανίζεται σε όλα τα οικονομικοκοινωνικά στρώματα (με έμφαση στα κατώτερα) και σε όλες τις φυλές. Εκτιμάται ότι το 5.5% των εγκύων είναι εθισμένες σε παράνομες ουσίες. Η κοκαΐνη μπορεί εύκολα να διαπεράσει τον εμβρυοπλακουντιακό φραγμό και να εμποδίσει τη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου. Κύριες επιπλοκές που παρατηρούνται είναι οι πρόωροι τοκετοί, η αποκόλληση του πλακούντα, το χαμηλό βάρος γέννησης και ο ξαφνικός νεογνικός θάνατος. Τα νεογνά μπορεί να παρουσιάσουν πνευματική καθυστέρηση, υπέρταση, ανώμαλη συμπεριφορά και κλάμα, ενώ εάν έχουν εθιστεί εμφανίζουν συμπτώματα στέρησης και τοξικότητας (205).

Οι γυναίκες που κάνουν χρήση κοκαΐνης, εάν καταφέρουν να απεξαρτηθούν από τη χρήση έως το 3^ο τρίμηνο μπορούν να μειωθούν σημαντικά οι περιγενετικές επιπλοκές. Γι' αυτό είναι αναγκαία η καλλιέργεια του αισθήματος ασφάλειας και εμπιστοσύνης της μέλλουσας μητέρας με τον γιατρό και το διαιτολόγο ώστε να γίνει έγκαιρη γνωστοποίηση της χρήσης και αντιμετώπισή της (205).

Πολύ συχνά, οι εθισμένες εγκυμονούσες έχουν κακές διατροφικές συνήθειες με αποτέλεσμα να οδηγούνται στον κακοσιτισμό (205).

Η έγκυος μέσω του εξωτερικού περιβάλλοντος έρχεται σε επαφή με διάφορες χημικές ουσίες (π.χ. πολυχλωριωμένα διφαινύλια, μόλυβδος, διοξίνες, λιπάσματα, υδράργυρος) οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την υγεία της ίδιας και του μωρού. Υπο φυσιολογικές συνθήκες, όμως, οι ποσότητες αυτών των ουσιών είναι μικρές στο περιβάλλον.

ΚΑΦΕΪΝΗ – BOTANA

Η κατανάλωση καφεΐνης, που βρίσκεται στον καφέ, το τσάι και την κόλα, θεωρείται για την κύηση ασφαλής εφόσον δεν ξεπερνά τα 150mg το 1^ο τρίμηνο και τα 300mg το 2^ο και 3^ο τρίμηνο. Ποσότητες άνω των 400mg σχετίζονται με 2πλάσια πιθανότητα εμφάνισης αιφνίδιου νεογνικού θανάτου, πρόκληση συγγενών δυσμορφιών και μειωμένη ενδομήτρια ανάπτυξη (209,210). Ένα ποτήρι καφέ (~240ml) μειώνει την απορρόφηση του Ca κατά 2-3mg. Η απώλεια είναι σχετικά μικρή αλλά έχει σημασία σε χορτοφάγους εγκύους, που δεν καταναλώνουν γαλακτοκομικά προϊόντα, και στις ανήλικες μητέρες (166).

Παρόλο που έχουν τεθεί τα παραπάνω όρια, καλό θα ήταν να αποφεύγεται παντελώς η κατανάλωση της καφεΐνης ή να καταναλώνεται decaffeinated καφές. Ο decaffeinated καφές δεν έχει συσχετιστεί με μείωση του σωμα. βάρους γέννησης, ή της χρονικής διάρκειας της κύησης (209,210,211).

Όσον αφορά άλλου είδους βότανα, δεν υπάρχουν επίσημες συστάσεις για την ασφάλεια της κατανάλωσής τους κατά τη διάρκεια της κύησης και γι' αυτό θα πρέπει να αποφεύγονται. Πολλά βότανα μπορούν να: i) δρουν επιβαρυντικά στον ευαίσθητο μεταβολισμό της μητέρας (π.χ. το ginseng διαταράσσει το μεταβολισμό της γλυκόζης), ii) αλληλεπιδρούν με θρεπτικά συστατικά (π.χ. οι ταννίνες του τσαγιού εμποδίζουν την απορρόφηση του Fe) και iii) επηρεάζουν το αποτέλεσμα της κύησης (π.χ. η γλυκόριζα μειώνει τη χρονική διάρκεια της κύησης) (212,213).

ΓΛΥΚΑΝΤΙΚΕΣ ΥΛΕΣ

Υπάρχουν διάφορα είδη γλυκαντικών ειδών: η σακχαρίνη, η ασπαρτάμη η ξυλιτόλη, η μανιτόλη, η ακετυλσουλφαμίνη-K, κ.α.

Η σακχαρίνη έχει αποδειχθεί καρκινογενής σε πειράματα με ποντίκια. Η χρήση της ακετυλσουλφαμίνης-K θεωρείται ασφαλής χωρίς, όμως, να έχουν γίνει μακροχρόνιες μελέτες στους ανθρώπους. Η ασπαρτάμη απαγορεύεται στις γυναίκες με φαινυλκετονουρία λόγω των νευρολογικών δυσλειτουργιών που μπορεί να προκαλέσει η φαινυλαλανίνη (146).

Συμπερασματικά, η χρήση τους θα πρέπει να αποφεύγεται παντελώς ακόμα και από τις παχύσαρκες ή διαβητικές εγκύους, οι οποίες μπορούν να αντιμετωπίσουν το πρόβλημά τους με ειδικές διατροφικές οδηγίες και σωστό διαιτολόγιο και όχι με τη χρήση γλυκαντικών υλών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stephen J. McPhee, MD, Μουτσόπουλος Χ. Μ. Παθολογική Φυσιολογία. 2000, Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα: 653-656, 786-790.
2. Guyton A, MD. Φυσιολογία του ανθρώπου. 1998, Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας. Αθήνα: 999-1001, 1003.
3. Mulford M. I., MD, Jovanovic-Peterson L., MD, Peterson C. M., MD. Alternative therapies for the management of gestational diabetes. Clin Perinatol 20(3), 1993.
4. Kautzky-Willer A., Pacini G., Tura A. ET AL. Increased plasma leptin in gestational diabetes. Diabetologia 44: 164-172, 2001.
5. Köhl C., MD, PHD. Etiology and Pathogenesis of Gestational Diabetes. Diabetes Care 21 (suppl 2): B19-B25, 1998.
6. Butte N. F., Hopkinson J.M., Nicolson M.A. Leptin in Human Reproduction: Serum Leptin Levels in Pregnant and Lactating Women. J Clin Endocrinol Metab 82: 585-589, 1997.
7. Jovanovic L., MD, Pettitt D.L., MD. Gestational Diabetes Mellitus. JAMA 286(20): 2516-2518, 2001.
8. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes. Diabetes Care 21(suppl 2): B161-B168, 1998
9. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus (position statement). Diabetes Care 25(suppl 1): 594-596, 2002.
10. Coustan D. R., MD, Carpenter M.W., MD. The Diagnosis of Gestational Diabetes. Diabetes Care 21 (suppl 2): B5-B8, 1998.
11. Carr C. A., CNM, DrPH. Evidence-based diabetes screening during pregnancy. J Midwifery Womens Health 46: 152-158, 2001.
12. Davidson J. A., MD, Roberts V. L., MD. Gestational Diabetes: ensuring a successful outcome. Post Med 99(3): 165-173, 1996.
13. Kitzmiller J.L., MD, Elixhauser A., PHD, Carr S., MD, Major C.A., MD, et al. Assessment of Costs and Benefits of Management of Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 21 (suppl 2): B123-B130, 1998.
14. Kiltzmiller J.L., MD. Cost Analysis of Diagnosis and Treatment of Gestational Diabetes Mellitus. Clin Obstet Gynecol 43(1): 140-153, 2000.
15. Carr S.R., MD. Screening for Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 21 (suppl 2): B14-B18, 1998.
16. Τούντας Χ.Δ. Σακχαρώδης Διαβήτης: Θεωρία και Πράξη. 1995. Εκδ. Επτάλοφος. Αθήνα: 154-156, 543-557, 572-574, 583.
17. Solomon C.G., MD, Willett W.C., MD, DrPH, Carey V. J., PhD, et al. A prospective Study of Pregravid Determinants of Gestational diabetes Mellitus. JAMA 278(13): 1078-1083, 1997.
18. Xiong X., Saunders L.D., Wang F.L., Demianczuk N.N. Gestational Diabetes Mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. Int J Gynecol Obstet 75:221-228, 2001.
19. Casey B. M., MD, Lucas M. J., MD, McIntire D. D., PhD, Leveno K. J., MD. Pregnancy Outcomes in Women with Gestational Diabetes Compared with the General Obstetric Population. Obstet Gynecol 90:869-73, 1997.
20. Coustan D. R., MD. Methods of screening for and diagnosing of gestational diabetes. Clin Perinatol 20(3): 593-602, 1993.
21. Kjos S. L., MD, Buchanan T. A., MD. Gestational Diabetes Mellitus. N Eng J Med 341(23): 1749-1755, 1999.
22. Anastasiou E., Alevizaki M., Grigorakis S.J., Philippou G., Kyprianou M., Souvatzoglou A. Decreased stature in gestational diabetes mellitus. Diabetologia 41: 997-1001, 1998.
23. Shamsuddin K., Mahdy Z.A., Siti Rafiaah I., Jamil M.A., Rahimah M.D. Risk factor screening for abnormal glucose tolerance in pregnancy. Int J Gynecol Obstet 75:27-32, 2001.
24. Langer O., MD. Management of Gestational Diabetes. Clin Obstet Gynecol 43(1): 106-115, 2000.
25. Weijers R. N. M., PhD., Bekedam D. J., MD, Smulders Y. J., MD. Determinants of mild gestational hyperglycemia and gestational diabetes mellitus in a large dutch multiethnic cohort. Diabetes Care 25: 72-77, 2002.
26. Jovanovic-Peterson L, Peterson C. M. New Strategies for the Treatment of Gestational Diabetes. Isr J Med Sci 27:510-515, 1991.
27. Langer O., MD. Management of gestational diabetes. Clin Perinatol 20(3): 603-616, 1993.
28. Festa A., Shnawat N., Krugluger W., Hopmeier P., Schernthaner G., Haffner S.M. Relative hypoleptinaemia in women with mild gestational diabetes mellitus. Diabet Med 16: 656-662, 1999.

29. Coughlan M. T., Oliva K., Georgiou H. M., Permezel M. H., Rice G. E. Glucose-induced release of tumour necrosis factor- α from human placental and adipose tissues in gestational diabetes mellitus. *Diab Med* 18: 921-927, 2001.
30. Coustan D.R., MD. Making the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 43(1): 99-105, 2000.
31. Coustan D. R. Screening and diagnosis of gestational diabetes. *Sem Perinatol* 18(5): 407-413, 1994.
32. Schmidt M. I., MD, PhD, Duncan B. B., MD, PhD, Reichelt A. J., MD, PhD, et al. Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed with a 2-h 75g Oral Glucose Tolerance Test and Adverse Pregnancy Outcomes. *Diabetes Care* 24(7): 1151-1155, 2001.
33. Pettitt D. J., MD. The 74-g Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy. *Diabetes Care* 24(7): 1129, 2001.
34. McCance D.R., Hanson R.L., Pettitt D.J., Bennett P.H., Hadden D.R., Knowler W.C. Diagnosing diabetes mellitus-do we need new criteria? *Diabetologia* 40: 247-255, 1997.
35. Atilano L. C., MD, Lee-Parritz A., MD, Lieberman E., MD, DrPH, Cohen A. P., BA, Barbieri R. L., MD. Alternative methods of diagnosing gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 181: 1158-61, 1999.
36. Crowe S. M., MD, Mastrobattista J. M., MD, Monga M., MD. Oral glucose test and the preparatory diet. *Am J Obstet Gynecol* 182: 1052-1054, 2000.
37. Reichelt, A. J., MD, PhD, Spichler E. R., MD, PhD, Branchtein L., MD, et al. Fasting Plasma Glucose is a Useful Test for the Detection of Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 21(8): 1246-1249, 1998.
38. Danilenko-Dixon D. R., MD, Van Winter J. T., MD, Nelson R. L., MD, Ogburn P. L., Jr, MD. Universal versus selective gestational diabetes screening: Application of 1997 American Diabetes Association recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 181: 798-802, 1999.
39. Ralph R., MBBCH, MRCP, MRCOG, MD. Hypertension in Women with Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 21(suppl 2): B27-B32, 1998.
40. Hamasaki T., Yasuhi I., Hirai M., Masuraki H., Ishimaru T. Hyperinsulinemia increases the risk of gestational hypertension. *Int J Gynecol Obstet* 55:141-145, 1996.
41. Olivieri A., Valensise H., Magnani F., Medda E., De Angelis S., D'Archivio M., et al High frequency of antithyroid autoantibodies in pregnant women at increased risk of gestational diabetes mellitus. *Eur J Endocr* 143:741-747, 2000.
42. Buchanan T. A., Kjos S. L. Gestational Diabetes: Risk or Myth? *J Clin Endoc Metab* 84(6): 1854-1857, 1999.
43. Mathew S., MD, Naylor C. D., MD, DPHIL, Farine D., MD, Kensole A. B., MD, Ritchie J. W. K., MD, et al. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Diabetes Care* 21 (suppl 2): B33-B42, 1998.
44. Buchanan T. A., MD, Kjos S. L., MD, Schafer U., MD, et al. Utility of fetal measurements in the management of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 21(suppl 2):B99-B106, 1998.
45. Uvena-Celebrezze J., MD, Catalano P. M., MD. The Infant of the Woman With Gestational Diabetes Mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 43(1): 127-139, 2000.
46. Wollschlaeger K., Nieder J., Koppe I., Hartlein K. A study of fetal macrosomia. *Arch Gynecol Obstet* 263:51-55, 1999.
47. Moses R. M., Moses J., Knights S. Birth Weight of Women with Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 22(7): 1059-1062, 1999.
48. Hill D. J., PhD, Petrik J., MSC, Arany E., PhD. Growth factors and the regulation of fetal growth. *Diabetes Care* 21(suppl 2): B60-B68, 1998.
49. Wiznitzer A.,MD, Furman B., MD, Zuili I., PhD, et al.Cord Leptin Level and Fetal Macrosomia. *Obstet Gynecol* 96: 707-713, 2000.
50. Persson B., MD, PhD, Hanson U., MD, PhD. Neonatal Morbidities in Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21(suppl 2): B79-B84, 1998.
51. Ong C. Y. T., Liao A. W., Spencer K., Munim S., Nicolaides K. H. First trimester maternal serum free β human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein A as a predictors of pregnancy complications. *Br J Obstet Gynecol* 107:1265-1270, 2000.
52. Zeeman F.G., PhD, RD, Ney D.M., PhD, RD. Applications in medical nutrition therapy 2nd edition. 1996, Prentice Hall Inc, New Jersey: 73-89,81-83, 385-388, 415-420.
53. Μαμόπουλος Μ.Α. Κύηση υψηλού κινδύνου. 1990, Ιατρικές εκδόσεις Αλεξ. Σιώκη, Θεσσαλονίκη:198-205.
54. Grant A., MS, RD, CD, DeHoog S., RD, CD. Nutritional assessment and support 5th edition. 1999, Grant A., DeHoog S., Northgate Station, Seattle: 11-17, 91-138.

55. Butte N.F. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 71 (suppl): 1256S-1261S, 2000.
56. Clark P.M., Atton C., Law C.M., Shiell A., Godfrey K., Barker D. J. Weight gain in pregnancy, triceps skinfold thickness and blood pressure in offspring. *Obstet Gynecol* 91(1): 103-107, 1998.
57. Erkkola M., Karppinen M., Javanainen J., Räsänen L., Knip M., Virtanen S. M. Validity and Reproducibility of a Frequency Questionnaire for Pregnant Finnish Women. *Am J Epidemiol* 154: 466-76, 2001.
58. Fagen C., King J.D., Erick M. Nutrition management in women with gestational diabetes mellitus: a review by ADA's diabetes care and education dietetic practice group. *J Am Diet Assoc* 95: 460-67, 1995.
59. Abrams B., Altman S.L., Pockett K.E. Pregnancy weight gain: still controversial. *Am J Clin Nutr* 71(suppl): 1233S-41S, 2000.
60. Jovanovic-Peterson L., Peterson C.M. Guest editorial: nutritional management of the obese gestational diabetic pregnant woman. *J Am Coll Nutr* 11(3): 246-50, 1992.
61. Galtier-Dereure F., Boegner C., Bringer J. Obesity and pregnancy: complications and cost. *Am J Clin Nutr* 71(suppl): 1242S-8S, 2000.
62. Jovanovic L. American Diabetes Association's fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus: summary and discussion. *Diabetes Care* 21(suppl 2): B131-7, 1998.
63. Rotrigues S., Robinson E.J., Ghezze H., Gray-Donald K. Interaction of body weight and ethnicity on risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 70: 1083-9, 1999.
64. Prentice A.M., Goldberg G.R. Energy adaptations in human pregnancy: limits and long-term consequences. *Am J Clin Nutr* 71(suppl): 1226S-32S, 2000.
65. Jovanovic L. Role of diet and insulin treatment of diabetes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 43(1): 46-55, 2000.
66. Soltani H., Fraser R.B. A longitudinal study of maternal anthropometric changes in normal weight, overweight and obese women during pregnancy and postpartum. *Br J Nutr* 84: 95-101, 2000.
67. Rodrigues M.L.C.F., Da Costa T.H.M. Association of the maternal experience and changes in adiposity measures by BMI, waist:hip ratio and percentage body fat in urban Brazilian women. *Br J Nutr* 85: 107-14, 2001.
68. Stephansson O., MD, Dickman, P.W., PhD, Jovansson A., MSc, et al. Maternal weight, pregnancy weight gain and the risk of antepartum stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 184: 463-9, 2001.
69. King J.C. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *Am J Clin Nutr* 71(suppl): 1218S-25S, 2000.
70. Manual of the American Dietetic Association. Nutrition management of adults with diabetes mellitus: 671-674.
71. American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 25(1): 202-12, 2002.
72. Jovanovic-Peterson L., Peterson C.M. Review of gestational diabetes mellitus and low-calorie diet and physical exercise as therapy. *Diabet Metab Rev* 12(4): 287-308, 1996.
73. Hsu HW, Butte NF, Wong WW, et al. Oxidative metabolism in insulin-treated gestational diabetes mellitus. *Am J Physiol* 272: E1099-107, 1997.
74. Knopp R.H., Magge M.S., Raisys V., Benedetti T. Metabolic effects of hypocaloric diets in management of gestational diabetes. *Diabetes* 40 (suppl. 2): 165-71, 1991.
75. Clausen T., Slott M., Solvoll K., et al. High intake of energy, sucrose and polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 185: 451-8, 2001.
76. Phelps R.L., Metzger B.E. Caloric restriction in gestational diabetes mellitus: when and how much? *J Am Coll Nutr* 11(3): 259-262, 1992.
77. Metzger B.E., Freinkel N. Accelerated starvation in pregnancy: implications for dietary treatment of obesity and gestational diabetes mellitus. *Biol Neonate* 51: 78-85, 1987.
78. Hachey D.L. Benefits and risks of modifying maternal fat intake in pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 59(suppl): 454S-64S, 1994.
79. Magee M.S., Knopp R.H., Bendetti T.J. Metabolic effects of 1200-kcal diet in obese pregnant women with gestational diabetes. *Diabetes* 39: 234-40, 1990.
80. Dornhorst A., Nicholls J.S.D., Probst F., Paterson C.M., et al. Calorie restriction for treatment of gestational diabetes. *Diabetes* 40(suppl 2): 161-4, 1991.
81. Luke B. Maternal-Fetal nutrition. *Clin Obstet Gynecol* 37(1): 93-109, 1994.
82. Catalano P.M., Tyzbir E.D., Wolfe R. R., et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 264:E60-67, 1993.

83. Lesser K.B., Carpenter M.W. Metabolic changes associated with normal pregnancy and pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Semin Perinatol* 18(5): 399-406, 1994.
84. Carpenter M.W., MD. Metabolic changes in gestational diabetes. *Clin Perinatol* 20(3): 583-91, 1993.
85. Yamashita H., MD, Shao J., MD, Friedman J.E., PhD. Physiologic and molecular alternations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 43(1): 87-98, 2000.
86. Catalano P.M., MD. Carbohydrate metabolism and gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 37(1): 25-38, 1994.
87. Zimmer D.M., MD, Golichowski, A.M., MD, PHD, Cheryl A.K., RNC, et al. Glucose and amino acid turnover in untreated gestational diabetes. *Diabetes Care* 19(6): 591-596, 1996.
88. Cowett R.M., MD, Susa J.B., PhD, Kahn C.B., Giletti B., PhD, Oh W., MD, Schwartz R., MD. Glucose kinetics in nondiabetic and diabetic women during the third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 146: 773-780, 1983.
89. Illsley N.P., DPhil. Placental glucose transport in diabetic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 43(1): 116-126, 2000.
90. Jansson T., MD, PhD, Ekstrand Y., Wennergen M., MD, PhD, Powell T.L., PhD. Placental glucose transport in gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 184: 111-6, 2001.
91. Osmond D.T.D., Nolan C.J., King R.G., Brennecke S.P., Gude N.M. Effects of gestational diabetes on human placental glucose uptake, transfer and utilization. *Diabetologia* 43: 576-82, 2000.
92. Osmond D.T.D., King R.G., Brennecke S.P., Gude N.M. Placental glucose transport and utilization is altered at term in insulin-treated, gestational-diabetic patients. *Diabetologia* 44: 1133-1139, 2001.
93. Salameh W.A., MD, Mastrogianis D.S., MD, PhD, FACOG. Maternal hyperlipidemia in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 37(1): 66-75, 1994.
94. Montelogo A., Lasunción M.A., Pallardo L.F., Herrera E. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes* 41: 1651-59, 1992.
95. Couch S.C., Philipson E.H., Bendel R.B., et al. Maternal and cord plasma lipid and lipoprotein concentrations in women with and without gestational diabetes mellitus. *J Reprod Med* 43(9): 816-22, 1998.
96. Couch S.C., Philipson E.H., Bendel R.B., Pujda L.M., et al. Elevated lipoprotein lipids and gestational hormones in women with diet-treated gestational diabetes mellitus compared to healthy pregnant controls. *J Diabet Compl* 12(1): 1-9, 1998.
97. Wijendran V., Bendel R.B., Couch S.C., Philipson E.H., et al. Maternal plasma phospholipid polyunsaturated fatty acids in pregnancy with and without gestational diabetes mellitus: relations with maternal factors. *Am J Clin Nutr* 70: 53-61, 1999.
98. Jovanovic L. Time to reassess the optimal dietary prescription for women with gestational diabetes. *Am J Clin Nutr* 70: 3-4, 1999.
99. Neville M.C. Adaptation of maternal lipid flux to pregnancy: research needs. *Eur J Clin Nutr* 58(suppl 1): S120-3, 1999.
100. Kalhan S.C. Protein metabolism in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 71(suppl): 1249S-55S, 2000.
101. Kalhan S.C. Protein and nitrogen metabolism in gestational diabetes. *Diabetes Care* 21(suppl 2): B75-B78, 1998.
102. Kalhan S.C., Denne S.C., Deepak M.P., Nuamah I.F., Savin S.M. Leucine kinetics during a brief fast in diabetes in pregnancy. *Metabolism* 43(3): 378-84, 1994.
103. Kalhan S., Rossi K., Gruca L. Decompensation of leucine nitrogen kinetics in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 23(7): 1033-4, 2000.
104. Butte N.F., Hsu H.W., Thotathuchery M., Wong W.W., et al. Protein metabolism in insulin-treated gestational diabetes. *Diabetes Care* 22: 806-11, 1999.
105. Swensen A.R., Harnack L.J., Ross J.A. Nutritional assessment of pregnant women enrolled in the Special Supplemental Program for Women, Infants and Children (WIC). *J Am Diet Assoc* 101: 903-8, 2001.
106. Major C.A., Henry M.J., De Veciana M., Morgan M.A. The effects of carbohydrate restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 91: 600-4, 1998.
107. Romon M., Nutters M.C. Vambergye A., Biaisque S. Higher carbohydrate intake is associated with decreased incidence of newborn macrosomia in women with gestational diabetes. *J Am Diet Assoc* 101: 897-902, 2001.
108. Godfrey K., Robinson S., Barker D.J.P., Osmold C., Cox V. Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth. *BMJ* 312: 410-4, 1996.
109. Peterson C.M., Jovanovic-Peterson L. Percentage of carbohydrate and glycemic response to breakfast, lunch and dinner in women with gestational diabetes. *Diabetes* 40(suppl 2): 172-74, 1991.

110. Bo S., Menato G., Lezo A., Signorile A., Bardelli C., et al. Dietary fat and gestational hyperglycaemia. *Diabetologia* 44: 972-8, 2001.
111. Reece E.A., Hagay Z., Caseria D., Gay L.J., DeGennaro N. Do fiber-enriched diabetic diets have glucose-lowering effects in pregnancy? *Am J Perinatol* 10(4): 272-4, 1993.
112. Worthington-Roberts B.S., MS, PhD, Rodwell Williams S., PhD, MPH, RD. Nutrition throughout the life cycle 3rd edition. 1996, Mosby-Year Book Inc., St. Louis: 126-153.
113. Mathews F., Yudkin P., Neil A. Influence of maternal nutrition on outcome of pregnancy: prospective cohort study. *BMJ* 319: 339-43, 1999.
114. Kramer M.S. Effects of energy and protein intakes on pregnancy outcome: an overview of the research evidence from controlled clinical trials. *Am J Clin Nutr* 58: 627-35, 1993.
115. Monsen E.R. Dietary reference intakes for the antioxidant nutrients: vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. *J Am Diet Assoc* 100(6): 637-40, 2000.
116. Trumbo P., Yates A.A., Schlicker S., Poos M. Dietary difference intakes: vitamin A, vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. *J Am Diet Assoc* 101(3): 294-301, 2001.
117. Hornstra G. Essential fatty acids in mothers and their neonates. *Am J Clin Nutr* 71(suppl): 1262S-9S, 2000.
118. Makrides M., Gibson R.A. Long-chain polyunsaturated fatty acid requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 71(suppl): 307S-11S, 2000.
119. Wang Y., Storlien L.H., Jenkins A.B., Tapsell L.C., et al. Dietary variables and glucose tolerance in pregnancy. *Diabetes Care* 23: 460-4, 2000.
120. Saunders T.A. Essential fatty acid requirements of vegetarians in pregnancy, lactation and infancy. *Am J Clin Nutr* 70(suppl 3): 555S-9S, 1999.
121. Moses R.G., Shand J.L., Tapsell L.C. The recurrence of gestational diabetes: could dietary differences in fat intake be an explanation? *Diabetes Care* 20(11): 1647-50, 1997.
122. Lauszus F.F., Rasmussen O.W., Henriksen J.E., Klebe J.G., et al. Original communication. Effect of a high monounsaturated fatty acid diet on blood pressure and glucose metabolism in women with gestational diabetes care. *Eur J Clin Nutr* 55: 436-43, 2001.
123. Ilic S., Jovanovic L., Pettitt D.J. Comparison of the effect of saturated and monounsaturated fat on postprandial plasma glucose and insulin concentration in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Perinatol* 16(9): 489-95, 1999.
124. Benjamin E.M. Self-monitoring of blood glucose: the basics. *Clin Diabetes* 20(1): 45-47, 2002.
125. DeVeciana M., Major C.A., Morgan M.A., Asrat T., et al. postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 333: 1237-41, 1995.
126. Jovanovic-Peterson L., MD, Peterson C.M., MD, Reed G.F., PhD, Metzger B.E., MD, et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the diabetes in early pregnancy study. *Am J Obstet Gynecol* 164: 103-11, 1991.
127. Homko C.J., Sivan E., Reece E.A., Is self-monitoring of blood glucose necessary in the management of gestational diabetes mellitus? *Diabetes Care* 21 (suppl 2): B118-B122, 1998.
128. Langer O. Maternal glycemic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 21(suppl 2): B91-B98, 1998.
129. Kautzky-Willer A., Prager R., Waldhäusl W., Pacini G., et al. Pronounced insulin resistance and inadequate β -cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes Care* 20(11): 1717-23, 1997.
130. Kühl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. Implications for diagnosis and management. *Diabetes* 40(suppl 2): 18-24, 1991.
131. Hagay Z.J. Diabetic ketoacidosis in pregnancy: etiology, pathophysiology and management. *Clin Obstet Gynecol* 37(1): 39-49, 1994.
132. McFarland M.B., Langer O., Conway D.L., Berkus M.D. Dietary therapy for gestational diabetes: how long is long enough? *Obstet Gynecol* 93: 978-82, 1999.
133. Nachum Z., Ben-Shlomo I., Weiner E., Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomized controlled trial. *BMJ* 319: 1223-7, 1999.
134. Simmons D., Thompson C.F., Conroy C., Scott D.J. Use of insulin pumps in pregnancies complicated by type 2 diabetes and gestational diabetes in a multiethnic community. *Diabetes Care* 24(12): 2078-82, 2001.
135. Jovanovic-Peterson L., Sparks S., Palmer J.P., Peterson C.M. Jet-injected insulin is associated with decreased antibody production and postprandial glucose variability when compared with needle-injected insulin in gestational diabetic women. *Diabetes Care* 16(11): 1479-84, 1993.

136. Vaso Z., Fawcett J., Duckworth W.C. Recombinant DNA technology in the treatment of diabetes: insulin analogs. *Endocrine Reviews* 22(5): 706-17, 2001.
137. Bhattacharyya A., Brown S., Hughes S., Vice P.A. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *Q J Med* 94: 255-60, 2001.
138. Jovanovic L., MD, Ilic S., MD, Pettitt D.J., MD, Hugo K., et al. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 22 (9): 1422-27, 1999.
139. Hellmuth E., Damm P., Mosted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diab Med* 17: 507-11, 2000.
140. Langer O., Conway D.L., Berkus M.D., Xenakis EM. J., Gongales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Eng J Med* 343: 1134-1138, 2000.
141. Luna B., Feinglos M.N. Drug-induced hyperglycemia. *JAMA* 286(16): 1945-8, 2001.
142. Tulchinsky D., MD, Little A.B., MD. Maternal-fetal endocrinology, 2nd edition. 1994, W.B. Saunders Company: 62-68. (πίνακες, σχεδιαγράμματα)
143. Yen S.S.C., MD, Dsci, Jaffe R.B., MD, Barbieri R.L., MD. Reproductive endocrinology: Physiology, pathophysiology and clinical management, 4th edition. 1999, W.B. Saunders Company: 786-794. (πίνακες, σχεδιαγράμματα)
144. Lapid O.A. Nutrition in pregnancy: mineral and vitamin supplements. *Am J Clin Nutr* 72(suppl): 280S-290S, 2000.
145. Τριχοπουλος Δ., Καλαποθάκη Β., Πετρίδου Ε. Προληπτική ιατρική και δημόσια υγεία. 2000. Ιατρικές εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα: 407-8.
146. Mahan L.K., Escott-Stump S. Krause's food, nutrition and diet therapy, 10th edition. 2000, W.B. Saunders Company, Philadelphia: 173-185, 755.
147. Bothwell T.H. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 72(suppl): 257S-64S, 2000.
148. Beard J.B. Iron requirements in adolescent females. *J Nutr* 130: 440S-442S, 2000.
149. Beard J.L. Effectiveness and strategies of iron supplementation during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 71(suppl): 1288S-94S, 2000.
150. Beaton G.H. Iron needs during pregnancy: do we need to rethink our targets? *Am J Clin Nutr* 72(suppl): 265S-71S, 2000.
151. Allen L.H. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 72(suppl): 1280S-84S, 2000.
152. King J.C. Effect of reproduction on the bioavailability of calcium, zinc and selenium. *J Nutr* 131: 1355S-1358S, 2001.
153. Allen L.H. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth. *J Nutr* 131(2): 581S-89S, 2001.
154. Lao T.T., Chan P.L., Tam K.F. Gestational diabetes mellitus in the last trimester- a feature of maternal iron excess? *Diabet Med* 18(3): 218-23, 2001.
155. Lao T.T., Tam K.-F. Maternal serum ferritin and gestational impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 20(9): 1368-9, 1997.
156. King J.C. Determinants of maternal zinc status during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 71(suppl): 1334S-43S, 2001.
157. Caulfield L.E., Zavaleta N., Figueroa A. Adding zinc to prenatal iron and folate supplements improves maternal and neonatal zinc status in a Peruvian populations. *Am J Clin Nutr* 69: 1257-63, 1999.
158. Repke J.T. Calcium homeostasis in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 37(1): 59-65, 1994.
159. Prentice A. Maternal calcium metabolism and bone mineral status. *Am J Clin Nutr* 71(suppl): 1312S-6S, 2000.
160. Salle B.L., Delvin E.E., Lapillonne A., Bishop N.J., et al. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 71(suppl): 1317S-24S, 2000.
161. Ortega R.M., Martínez R.M., López-Sobaler A.M., Andres P., Quintas M.E. Influence of calcium intake on gestational hypertension. *Ann Nutr Metab* 43: 37-46, 1999.
162. Prentice A. Calcium in pregnancy and lactation. *Annu Rev Nutr* 20: 249-72, 2000.
163. Villar J, Belizán J.M. Same nutrient, different hypotheses: disparities in trials of calcium supplementation during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 71(suppl): 1375S-9S, 2000.
164. Bucher H.C., Guyatt G.H., et al. Effects of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 275(14): 1113-7, 1996.
165. Herrera J.A., Avelaro-Herrera M., Herrera S. Prevention of preeclampsia by linoleic acid and calcium supplementation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 91(4): 585-90, 1998.

166. Weaver C.M., Proulx W.R., Heaney R. Choices for achieving adequate dietary calcium with a vegetarian diet. *Am J Clin Nutr* 70(suppl): 543S-8S, 1999.
167. Bardicef M., Bardicef O., Sorokin Y., et al. Extracellular and intracellular magnesium depletion in pregnancy and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 172: 1009-13, 1995.
168. Beshgetoor D., Hambidge M. Clinical conditions altering copper metabolism in humans. *Am J Clin Nutr* 67(suppl): 1017S-21S, 1998.
169. Keen C.L., Uriu-Hare J.Y., et al. Effect of copper deficiency on prenatal development and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 67(suppl): 1003S-11S, 1998.
170. Loven A., Romem Y., Pelly I.Z., Holcberg G., Agam G. Copper metabolism-a factor in gestational diabetes? *Clinica Chimica Acta* 213: 51-8, 1992.
171. Gunton J.E., Hams G., Hitchman R., McElduff A. Serum chromium does not predict glucose tolerance in late pregnancy. *Am J Clin Nutr* 73: 99-104, 2001.
172. Anderson R.A., Chromium in the prevention and control of diabetes. *Diabetes Metab* 12(1):22-7, 2000.
173. Aharoni A., Tesler B., Paltieli Y., Tal J., et al. Hair chromium content of women with gestational diabetes compares with non diabetic pregnant women. *Am J Clin Nutr* 55: 104-7, 1992.
174. Azaïs-Braesco V., Pascal G. Vitamin A in pregnancy: requirements and safety limits. *Am J Clin Nutr* 71(suppl): 1325S-33S, 2000.
175. Rudnicki P.M., Molsted-Pedersen L. Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on glucose metabolism in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 40: 40-44, 1997.
176. Kharb S. Lipid peroxidation in pregnancy with preeclampsia and diabetes. *Gynecol Obstet Invest* 50(2): 113-6, 2000.
177. Garrow J.S., James W.P.T., Ralph A. Human nutrition and dietetics, 10th edition. 2000, Churchill Livingstone, Edinburgh: 442-445.
178. Mathews F., Yudkin P., Neil A. Influence of maternal nutrition on outcome of pregnancy: prospective cohort study. *BMJ* 319: 339-43, 1999.
179. Carr A.C., Frei B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr* 69: 1086-107, 1999.
180. Scholl T.O., Johnson W.G. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 71(suppl): 1295S-303S, 2000.
181. Baley L.B. New standard for dietary folate intake on pregnant women. *Am J Clin Nutr* 71(suppl): 1304S-7S, 2000.
182. Baker H., Hockstein S., DeAngelis B., Holland B.K. *Int J Nutr Res* 70(6): 317-20, 2000.
183. Mock D.M., Quirk J.G., Mock N.I. Marginal biotin deficiency during normal pregnancy. *Am J Clin Nutr* 75: 295-9, 2002.
184. Said H.M. Biotin bioavailability and estimated average requirement: why bother? *Am J Clin Nutr* 69: 352-3, 1999.
185. www.bd.com/diabetes/whats_new/gestational.html
186. Bung P., Artal R. Gestational diabetes and exercise: a survey. *Semin Perinatol* 20(4): 328-33, 1996.
187. Garcia-Patterson A., Martin E., Ubeda J., et al. Evaluation of light exercise in the treatment of gestational diabetes. *Diabetes Care* 24(11): 2006, 2001.
188. Bung P., Artal R., Khodiguian N., Kjos S. Exercise in gestational diabetes: an optional therapeutic approach? *Diabetes (suppl 2)*: 182-5, 1991.
189. Avery M.D., Walker A.J. Acute effect of exercise on blood glucose and insulin levels in women with gestational diabetes. *J Maternal-Fetal Med* 10: 52-8, 2001.
190. Jovanovic-Peterson L., Durak E.P., Peterson C.M. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 161: 415-9, 1989.
191. Avery M.D., Leon A.S., Kopher R.A. Effects of a partially home-based exercise program for women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 89: 10-5, 1997.
192. Dye T.D., Knox K.L., Artal R., Aubry R.H., Wojtowycz M.A. Physical activity, obesity and diabetes in pregnancy. *Am J Epidemiol* 146: 961-5, 1997.
193. Carpenter M.W. The role of exercise in pregnant women with diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 43(1): 56-64, 2000.
194. Coustan D.R. ACOC Practice Bulletin: Υποδείξεις κλινικής αντιμετώπισης διά Μαιευτήρας-Γυναικολόγους. Θέματα Μαιευτικής-Γυναικολογίας 1Ε(4): 342-355, 2001.
195. Jovanovic-Peterson L., Peterson C.M. Is exercise safe or useful for gestational diabetic women? *Diabetes* 40 (suppl 2): 179-81, 1991.

196. Jackson W.C., Martin J.P. Amylophagia presenting as gestational diabetes. *Arch Fam Med* 9: 649-51, 2000.
197. Tepper B.J., Seldner A.C. Sweet taste and intake of sweet foods in normal pregnancy and pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 70: 277-84, 1999.
198. Huxley R.R. Nausea and vomiting in early pregnancy: its role in placental development. *Obstet Gynecol* 95: 779-82, 2000.
199. Kjos S.L. Postpartum care of the woman with diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 43(1): 75-86, 2000.
200. Brown J.E., Carlson M. Nutrition and multifetal pregnancy. *J Am Diet Assoc* 100: 343-348, 2000.
201. Schwartz D.B., Daud Y., Zazula P., Goyert G., et al. Gestational diabetes mellitus: metabolic and blood glucose parameters in singleton versus twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 181: 912-4, 1999.
202. Giddens J.B., Krug S.K., Tsang R.C., et al. Pregnant adolescent and adult women have similarly low intakes of selected nutrients. *J Am Diet Assoc* 100: 1334-1340, 2000.
203. Sanders T. Essential fatty acid requirements of vegetarians in pregnancy, lactation and infancy. *Am J Clin Nutr* 70(suppl): 555S-9S, 1999.
204. Κλήμης Ν. Αλκοόλη και εγκυμοσύνη. *Θέματα Μαιευτικής-Γυναικολογίας* IE(4): 356-8, 2001.
205. Chasnoff I.J., Neuman K., Thornton C. and Callaghan M.A. Screening for substance use in pregnancy: a practical approach for the primary care physician. *Am J Obstet Gynecol* 184: 752-8, 2001.
206. Mathews F., Yudkin P., Smith R.F., Neil A. Nutrient intakes during pregnancy: the influence of smoking status and age. *J Epidemiol Community Health* 54(1): 17-23, 2000.
207. Dallongeville J., Marecaux N., et al. Cigarette smoking is associated with unhealthy patterns of nutrient intake: a meta-analysis. *J Nutr* 128(9): 1450-7, 1998.
208. Zaren B., Lindmark G., Wibell L., Folling I. The effect of smoking on glucose homeostasis and fetal growth in pregnant women. *Ups J Med Sci* 105(1): 41-56, 2000.
209. Ford R.P.K., Schluter P.J., Mitchell E.A., et al. Heavy caffeine intake in pregnancy and sudden infant death syndrome. *Arch Dis Child* 78: 9-13, 1998.
210. Christian M.S., Brent R.L. Teratogene update: evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. *Teratology* 64(1): 51-78, 2001.
211. Eskenazi B., Stapleton A.L., Kharrazi M., Chee W.Y. Association between maternal decaffeinated and caffeinated coffee consumption and fetal growth and gestational duration. *Epidemiology* 10(3): 242-9, 1999.
212. Strandberg T.E., Järvenpää A.-L., Vanhanen H. and McKeigue P.M. Birth outcome in relation to licorice consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol* 153: 1085-8, 2001.
213. Miller L.G. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med* 158: 2200-21, 1998.